

# Nutzenbewertung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach  
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden  
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

**5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO**

**Wirkstoff: Delamanid**

Datum der Veröffentlichung: 15. Februar 2022

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	4
Abkürzungsverzeichnis .....	6
Hintergrund .....	7
1 Fragestellung .....	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung.....	9
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien.....	10
2.2.1 AWG A: Erwachsene mit MDR-TB .....	11
2.2.2 AWG B: Kinder und Jugendliche mit MDR-TB.....	16
2.3 Endpunkte.....	20
2.3.1 Mortalität.....	21
2.3.2 Morbidität .....	22
2.3.3 Lebensqualität.....	29
2.3.4 Sicherheit .....	29
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	33
2.4 Statistische Methoden.....	34
2.4.1 Studie 213.....	34
2.4.2 Studie 233.....	37
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	38
2.5.1 Studie 213.....	38
2.5.2 Studie 233.....	39
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien .....	40
3.1 AWG A: Ergebnisse der Studie 213.....	40
3.1.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	40
3.1.2 Mortalität.....	49
3.1.3 Morbidität .....	50
3.1.4 Lebensqualität.....	53
3.1.5 Sicherheit .....	53
3.2 AWG B: Ergebnisse der Studie 233.....	57
3.2.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	57
3.2.2 Mortalität.....	60
3.2.3 Morbidität .....	60
3.2.4 Lebensqualität.....	61
3.2.5 Sicherheit .....	62

4	Diskussion der Methodik und Ergebnisse .....	64
4.1	Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Delamanid .....	64
4.2	AWG A: Erwachsene mit MDR-TB .....	65
4.2.1	Design und Methodik der Studie 213 .....	65
4.2.2	Mortalität .....	68
4.2.3	Morbidität .....	68
4.2.4	Lebensqualität .....	69
4.2.5	Sicherheit .....	69
4.3	AWG B .....	70
4.3.1	Design und Methodik der Studie 233 .....	70
4.3.2	Mortalität .....	71
4.3.3	Morbidität .....	72
4.3.4	Lebensqualität .....	72
4.3.5	Sicherheit .....	72
4.3.6	Evidenztransfer .....	73
4.4	Weitere Aspekte .....	74
5	Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	75
6	Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	76
	Referenzen .....	79

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis.....	9
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie 213.....	11
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in Studie 213.....	14
Tabelle 4: Zusammenfassung der Protokolländerungen zur Studie 213.....	15
Tabelle 5: Charakterisierung der Studie 233.....	16
Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in Studie 233.....	18
Tabelle 7: Zusammenfassung der Protokolländerungen der Studie 233.....	19
Tabelle 8: Zusammenfassung der Endpunktbewertung.....	20
Tabelle 9: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in Studie 213.....	33
Tabelle 10: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in Studie 233.....	34
Tabelle 11: Verzerrungspotential der Studie 213.....	38
Tabelle 12: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 213.....	39
Tabelle 13: Allgemeine Angaben zur Studie 213.....	40
Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie 213.....	42
Tabelle 15: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie 213.....	47
Tabelle 16: Medikamente der OBR-Behandlung bei > 5 % in mind. einem Studienarm der Studie 213.....	47
Tabelle 17: Häufige Begleitmedikationen (ohne TB-Medikation) in Studie 213.....	48
Tabelle 18: Gesamtmortalität innerhalb der 30-monatigen Beobachtungszeit der Studie 213....	49
Tabelle 19: Zeit bis zur dauerhaften Sputumkulturkonversion in Studie 213 (ergänzend berichtet).....	50
Tabelle 20: Heilung gemäß des vom Prüfpersonal bewerteten Behandlungsergebnisses am Ende der OBR-Behandlung in Studie 213.....	50
Tabelle 21: Klinische Anzeichen und Symptome in Studie 213.....	51
Tabelle 22: Ergebnisse zu den Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie 213.....	53
Tabelle 23: TEAE jeglichen Schweregrads mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm der Studie 213.....	54
Tabelle 24: Schwerwiegende TEAE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm der Studie 213.....	56
Tabelle 25: UE der Studie 213, die zum Abbruch der Studienmedikation führten.....	56
Tabelle 26: Allgemeine Angaben zur Studie 233, Altersgruppe 3–5 Jahre.....	57
Tabelle 27: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie 233 zu Baseline, Altersgruppe 3–5 Jahre.....	57

Tabelle 28: Medikamente der OBR-Behandlung bei $\geq 20$ % in Studie 233, Altersgruppe 3–5 Jahre .....	59
Tabelle 29: Heilung gemäß des vom Prüfpersonal bewerteten Behandlungsergebnisses zu Studienmonat 24 in Studie 233, Altersgruppe 3–5 Jahre (ergänzende Darstellung).....	60
Tabelle 30: Klinische Anzeichen und Symptome in Studie 233, Altersgruppe 3–5 Jahre (ergänzende Darstellung).....	60
Tabelle 31: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in Studie 233, Altersgruppe 3–5 Jahre.....	62
Tabelle 32: UE mit Inzidenz $\geq 10$ % in der Studie 233, Altersgruppe 3-5 Jahre .....	62
Tabelle 33: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie 213.....	77
Tabelle 34: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie 233, Altersgruppe 3–5 Jahre.....	78

## Abkürzungsverzeichnis

AWG	Anwendungsgebiet
BID	zweimal täglich (bis in die)
CLSI	Clinical Laboratory Standards Institute
EPAR	European Public Assessment Report
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
MDR-TB	Multiresistente Tuberkulose (Multi Drug-Resistant Tuberculosis)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MGIT	Mycobacteria Growth Indicator Tube (Erregernachweis in Flüssigkultur)
mITT	modified Intention to Treat
OBR	Optimized Background Treatment Regimen
PH	Proportional Hazard
pre-XDR-TB	Pre-Extensively Drug-Resistant Tuberculosis
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
SCC	Sputumkulturkonversion
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TB	Tuberkulose
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event (unter Behandlung aufgetretene UE)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	Weltgesundheitsorganisation
XDR-TB	Extensively Drug-Resistant Tuberculosis

## Hintergrund

Delamanid ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Delamanid zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Delamanid in seiner Sitzung am 8. Februar 2022 zur Kenntnis genommen.

Das IQWiG wurde beauftragt, eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. Februar 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1 Fragestellung

Delamanid (Delyba®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation:

Zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für multiresistente Lungentuberkulose (MDR-TB) bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann [1]. Die Behandlung mit einer geeigneten Kombinationstherapie sollte nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlung mit Delamanid entsprechend der Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) fortgesetzt werden. Es wird gemäß Fachinformation (FI) empfohlen, Delamanid als direkt überwachte Therapie (DOT) anzuwenden.

Die empfohlene Dosierung unterscheidet sich zwischen Erwachsenen und Kindern bzw. Jugendlichen:

- Erwachsene: 100 mg zweimal täglich (BID), 24 Wochen lang.
- Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von
  - $\geq 50$  kg: 100 mg BID über einen Zeitraum von 24 Wochen.
  - $\geq 30$  bis  $< 50$  kg: 50 mg BID über einen Zeitraum von 24 Wochen.
  - $\geq 20$  bis  $< 30$  kg: 50 mg an jedem Morgen und 25 mg an jedem Abend über einen Zeitraum von 24 Wochen (Tabletten zur Suspension).
  - $\geq 10$  bis  $< 20$  kg: 25 mg BID über einen Zeitraum von 24 Wochen (Tabletten zur Suspension).

Die Bewertung von Delamanid erfolgt für die erwachsene Population (Anwendungsgebiet (AWG) A) und die pädiatrische Population (AWG B) getrennt.

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiennummer	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
<b>Studien zum Wirkstoff Delamanid in der erwachsenen Population</b>				
242-09-213	Ja	Ja	Ja	-
242-07-204 <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Nein	Behandlungsdauer abweichend von der Empfehlung in der FI: RCT der Phase II mit nur 8-wöchiger Behandlung und 30-tägigem Follow-up.
242-07-208	Ja	Ja	Nein	Keine vergleichenden Daten bei gleichzeitigem Vorliegen eines RCT: Unkontrollierte Open-Label-Extensionsstudie der Studie 242-07-204, liefert keine über den RCT 242-09-213 hinausgehenden Informationen.
242-08-210	Nein	Nein	Nein	Nicht zulassungskonforme Dosierung, keine vergleichenden Daten bei gleichzeitigem Vorliegen eines RCT, geringe Stichprobengröße: Open-Label-Dosiseskalationsstudie mit Dosierungen von 250 mg und 300 mg BID bei 10 Testpersonen.
242-10-116	Ja	Ja	Nein	Keine vergleichenden Daten bei gleichzeitigem Vorliegen eines RCT: Register mit MDR-TB-Patientinnen und -Patienten, die zuvor in Delamanid-Studien aufgenommen wurden (Studien 242-07-204, 242-07-208, 242-08-210).
<b>Studien zum Wirkstoff Delamanid in der pädiatrischen Population</b>				
242-12-232	Ja	Ja	Nein	Behandlungsdauer abweichend von der Empfehlung in der FI: Offene Phase-I-Studie mit 10-tägiger Behandlung.
242-12-233 <sup>2)</sup>	Ja	Ja	Ja	-
<b>Studien zum Wirkstoff Delamanid in der erwachsenen und pädiatrischen Population</b>				
242-10-401	Ja	Ja	Nein	Compassionate Use Programme <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mangelnde Nachvollziehbarkeit der Studienplanung, -durchführung<sup>3)</sup> und Auswertung der gesammelten Daten.</li> <li>• Protokolländerungen nicht dargestellt (Version 8 des Protokolls vorliegend).</li> </ul> AWG A <sup>4)</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine vergleichenden Daten bei gleichzeitigem Vorliegen eines RCT.</li> </ul> AWG B <sup>5)</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosierung nicht (vollständig) gemäß FI.</li> <li>• (Relevante) Population unzureichend charakterisiert<sup>6)</sup>.</li> </ul>

- 1) Pivotal Studie gemäß EPAR für AWG der Erwachsenen mit MDR-TB.
- 2) Main study gemäß EPAR für die Erweiterung der Zulassung auf die pädiatrische Population.
- 3) Fehlende Angaben zu Studienverlauf, Studienort bzw. -zentrum, Ort und Zeitpunkt der Studiervisiten bzw. Erhebungen der Endpunkte.
- 4) AWG A: Erwachsene mit MDR-TB.
- 5) AWG B: Kinder und Jugendliche mit MDR-TB.
- 6) Fehlende Angaben zu den Charakteristika der für die Nutzenbewertung relevanten Studienpopulation: Anzahl der FI-konform dosierten Patientinnen und Patienten, Exposition gegenüber der Studienmedikation (Delamanid und OBR).

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; BID: zweimal täglich; EPAR: European Public Assessment Report; FI: Fachinformation; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; OBR: Optimized Background Treatment Regimen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Für das AWG B der Kinder und Jugendlichen mit MDR-TB zieht der pU zusätzlich einen Evidenztransfer für die Bestimmung des Zusatznutzens heran. Dieses Vorgehen ist grundsätzlich nachvollziehbar, da für Kinder und Jugendliche keine vergleichende Evidenz vorliegt. Jedoch ist die Umsetzung nicht geeignet, um eine Übertragung der Evidenz der erwachsenen Population auf die der Kinder und Jugendlichen vorzunehmen (detaillierte Erläuterungen siehe Abschnitt 4.3.6).

### Zur Nutzenbewertung für Delamanid herangezogene Unterlagen

- Dossiers des pU zu Delamanid zu AWG A und AWG B [5,6]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [2,3,4]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie 242-09-213 [8]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie 242-12-233 [7]

### Untersuchungen zur Resistenzsituation

Nach Kapitel 5 § 5 Absatz 5 Satz 1 VerfO soll bei der Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika die Resistenzsituation berücksichtigt werden. Der pU legte keine weiteren Untersuchungen (In-vitro-Daten, epidemiologische Daten) zur Bewertung der Resistenzsituation vor.

In der für die Nutzenbewertung zu AWG A der Erwachsenen mit MDR-TB herangezogenen Studie wurden Untersuchungen zur Resistenz des Erregers *Mycobacterium tuberculosis* gegenüber den in der Studie eingesetzten Arzneimitteln der Standard-Kombinationsbehandlung durchgeführt. Zusätzlich sollten Daten zur Resistenzentwicklung gegenüber Delamanid während der Behandlung in der Studie erhoben werden.

In der für die Nutzenbewertung zu AWG B der Kinder und Jugendlichen mit MDR-TB herangezogenen Studie wurden nur bei einem Teil der Patientinnen und Patienten Untersuchungen zur Resistenz des Erregers *Mycobacterium tuberculosis* gegenüber Isoniazid und Rifampicin durchgeführt.

## 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Nutzenbewertung von Delamanid für das AWG A der MDR-TB bei Erwachsenen basiert auf der Studie 242-09-213 (nachfolgend Studie 213 genannt). Die Studie und die untersuchten Interventionen werden in Kapitel 2.2.1 charakterisiert.

Für die Nutzenbewertung von Delamanid bei Kindern und Jugendlichen mit MDR-TB (AWG B) wird die Studie 242-12-233 (nachfolgend Studie 233) herangezogen, welche in Kapitel 2.2.2 beschrieben wird.

## 2.2.1 AWG A: Erwachsene mit MDR-TB

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie 213

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<p>Studie 213 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign (2:1) zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von oral verabreichtem Delamanid in Kombination mit einer optimierten Standard-Kombinationsbehandlung (OBR) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Sputumkultur-positiver pulmonaler MDR-TB. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Risiko für eine verzögerte SCC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stratum 1 = Hohes Risiko aufgrund einer Ko-Infektion mit HIV.</li> <li>• Stratum 2: = Hohes Risiko aufgrund bilateraler Kavernen bei Personen ohne HIV-Infektion.</li> <li>• Stratum 3 = Niedriges Risiko (keine HIV-Infektion und keine bilateralen Kavernen).</li> </ul> <p>Als primärer Endpunkt wurde die Verteilung der Zeit bis zum Auftreten der SCC unter Verwendung des MGIT-Systems während der 6-monatigen Behandlung definiert. In die Studie wurden 511 Personen eingeschlossen. Die Studienpopulation umfasste 48 HIV-infizierte Patientinnen und Patienten, welche in einer HIV-Substudie untersucht wurden.</p> <p>Die Studie umfasst folgende Studienperioden:</p> <p><u>Pretreatment-Periode (21 Tage):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening</li> <li>• Mikrobiologische Bewertung zu Baseline</li> <li>• Sicherheitsbewertung zu Baseline</li> <li>• Elektrokardiogramm-Untersuchung</li> </ul> <p><u>Studienperiode 1 (Woche 1 bis Woche 26 [6 Monate])</u> Behandlung gemäß randomisierter Zuteilung mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Delamanid 100 mg BID plus OBR für 2 Monate gefolgt von Delamanid 200 mg QD plus OBR für 4 Monate.</li> <li>• Placebo BID plus OBR für 2 Monate gefolgt von Placebo QD plus OBR für 4 Monate.</li> </ul> <p><u>Studienperiode 2 (Woche 27 bis Woche 78–104 [12–18 Monate])</u> Weiterbehandlung mit OBR gemäß WHO-Leitlinie und nationalen Behandlungsstandards.</p> <p><u>Follow-up-Periode (Woche 79–105 bis Woche 130 [6–12 Monate])</u> Nachbeobachtung zur Sicherheit und mikrobiologischen Bewertung nach Behandlungsende für bis zu 6–12 Monate.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männer oder Frauen zwischen 18 und 69 Jahren mit einer MDR-TB-Diagnose, die wie folgt festgestellt wurde: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Für das Wachstum von <i>M. tuberculosis</i>-positive Kultur mit dokumentierter Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin basierend auf einer Sputumprobe, die nicht mehr als 60 Tage vor Screeningbeginn entnommen wurde, oder</li> <li>○ ein für säurefeste Bakterien positiver Sputumabstrich oder ein für <i>M. tuberculosis</i>-positiver Schnelltest basierend auf einer Sputumprobe, die nicht mehr als 60 Tage vor Screeningbeginn entnommen wurde, zusammen mit einem positiven Schnelltest auf Resistenz gegenüber Rifampicin allein oder gegen Rifampicin und Isoniazid.</li> </ul> </li> <li>• Ein mit TB konsistenter Thorax-Röntgenbefund zum Screening (bei Patientinnen und Patienten mit HIV kann der Röntgenbefund auch atypisch für TB ausfallen).</li> <li>• Fähig, Sputum für eine Mykobakterienkultur zu produzieren.</li> <li>• Für die HIV-Substudie: Patientinnen und Patienten mit HIV-Ko-Infektion <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zustimmung, OBR für mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung zu erhalten.</li> <li>○ CD4-Zellzahl von <math>\geq 50/\text{mm}^3</math>.</li> <li>○ Personen mit einer CD4-Zellzahl von <math>\geq 50</math> und <math>\leq 200/\text{mm}^3</math> mussten seit mindestens 3 Monaten vor der Randomisierung eine akzeptable ARV-Behandlung</li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>erhalten und vor der Randomisierung eine nicht nachweisbare Viruslast aufgewiesen haben.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Personen mit einer CD4-Zellzahl <math>&gt; 200/\text{mm}^3</math>, die zum Zeitpunkt der Randomisierung ARV-naiv waren, mussten zugestimmt haben, frühestens 2 Wochen nach der Randomisierung mit einer ARV-Behandlung zu beginnen.</li> <li>○ Personen mit einer CD4-Zellzahl <math>&gt; 200/\text{mm}^3</math>, die nicht ARV-naiv waren, mussten seit mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung eine akzeptable ARV-Therapie erhalten haben.</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allergie gegen Nitro-Imidazole oder Nitro-Imidazol-Derivate in der Vorgeschichte.</li> <li>• Verwendung der im Protokoll definierten verbotenen Medikamente, einschließlich Amiodaron innerhalb der letzten 12 Monate oder anderer Anti-Arrhythmika in den letzten 30 Tagen.</li> <li>• Jegliche aktuelle schwerwiegende Begleiterkrankung oder Niereninsuffizienz (gekennzeichnet durch Serumkreatinin-Werte von <math>\geq 1,5 \text{ mg/dl}</math>) oder Leberinsuffizienz (gekennzeichnet durch ALT- und/oder AST-Werte <math>\geq 3 \times \text{ULN}</math>).</li> <li>• Aktuelle klinisch relevante Anomalien im Screening-EKG, einschließlich Überleitungsanomalien (z. B. AV-Block) oder QTcF-Intervall über 450 msec bei Männern und 470 msec bei Frauen.</li> <li>• Aktuelle klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankung wie kongestive Herzinsuffizienz, ventrikuläre Hypertrophie, koronare Herzkrankheit, Arrhythmie oder schlecht kontrollierter Bluthochdruck.</li> <li>• BMI <math>&lt; 16 \text{ kg/m}^2</math>.</li> <li>• Karnofsky Score <math>&lt; 50 \%</math>.</li> <li>• Erkrankungen oder Zustände, bei denen die Anwendung von Nitro-Imidazolen oder Nitro-Imidazol-Derivaten kontra-indiziert ist.</li> <li>• Hinweise auf aktuell aktive, klinisch signifikante metabolische, gastrointestinale, neurologische, psychiatrische oder endokrine Erkrankungen (z. B. schlecht eingestellter Diabetes mellitus), aktive Malignität oder andere Anomalien (die nicht im Zusammenhang mit der untersuchten Indikation stehen).</li> <li>• Frühere Delamanid-Anwendung.</li> <li>• Nachweis einer XDR-TB, definiert gemäß WHO als TB mit nachgewiesener Resistenz gegen Isoniazid und Rifampicin sowie gegen ein Fluorchinolon und mindestens eines von 3 injizierbaren Zweitlinienmedikamenten (Amikacin, Capreomycin oder Kanamycin).</li> <li>• HIV-Ko-Infektion bei Personen, die an Standorten gescreent wurden, die nicht an der HIV-Substudie teilnahmen.</li> <li>• Für die HIV-Substudie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CD4-Zellzahl <math>&lt; 50/\text{mm}^3</math>.</li> <li>○ Aktive andere Infektionen/Malignome, die häufig mit einer HIV-Infektion einhergehen (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Kryptokokken, Pneumocystis carinii Pneumonia, Histoplasmose, Toxoplasmose, <i>Mycobacterium-avium</i>-Komplex, Cytomegalovirus, Lymphome, Kaposi-Sarkom).</li> <li>○ Positiver Test auf Hepatitis-B-Oberflächenantigen oder Hepatitis-C-Antikörper.</li> <li>○ CD4-Zellzahl von <math>\geq 50</math> und <math>\leq 200/\text{mm}^3</math> und eine Kryptokokken-Antigen-Positivität beim Screening.</li> <li>○ Eine nachweisbare Viruslast und ein HIV-Resistenztest beim Screening, der eine Resistenz gegen Efavirenz und Ritonavir/Lopinavir nachwies und/oder eine unzureichende Anzahl von NRTI anzeigte, um eine Behandlung mit einem national zugelassenen 3-Medikamenten-Regime auf Basis von Efavirenz oder Ritonavir/Lopinavir zu ermöglichen.</li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	Randomisiert zu Delamanid + OBR: N = 341 Randomisiert zu Placebo + OBR: N = 170
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Orte der Studiendurchführung</b> 17 Zentren in 7 Ländern (Estland, Lettland, Litauen, Moldawien, Peru, Philippinen, Südafrika).  <b>Zeitraum der Durchführung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschluss erste/r Patient/in: 02.09.2011</li> <li>• Letzte Visite letzte/r Patient/in: 04.07.2016</li> </ul> Zeitpunkte der Analysen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interimsanalyse zu Monat 7 (Interimsstudienbericht vom 04.06.2015)</li> <li>• Finale Analyse zum Studienende am 04.07.2016</li> </ul>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<b>Primärer Endpunkt</b> Verteilung der Zeit bis zum Auftreten der SCC gemäß MGIT während der 6-monatigen Behandlung.  <b>Sekundäre und exploratorische Endpunkte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SCC-Rate nach 2 und 6 Monaten gemäß MGIT und festen Kulturmedien.</li> <li>• Verteilung der Zeit bis zum Auftreten der SCC innerhalb von 6 Monaten gemäß fester Kulturmedien.</li> <li>• Dauerhafte SCC zwischen Monat 18 und 30 gemäß MGIT und festen Kulturmedien.</li> <li>• Vom ärztlichen Prüfpersonal beurteiltes Behandlungsergebnis am Ende der Behandlung mit OBR.</li> <li>• Endgültiges Behandlungsergebnis zu Monat 30 (Behandlungserfolg oder -versagen, einschließlich Rückfall).</li> <li>• Mittlere Veränderung in der Zeit bis zur Detektion (Time to Detection) gegenüber dem Ausgangswert gemäß MGIT-System.</li> <li>• Mittlere Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) der Veränderung von Baseline in der Zeit bis zur Detektion im MGIT-System.</li> <li>• Resistenzentwicklung gegenüber Delamanid.</li> <li>• Veränderung der klinischen Zeichen und Symptome (Prüfpersonal beurteilte Anzeichen/Symptome, körperliche Untersuchung, Labor, radiologische Befunde).</li> <li>• Gesamtmortalität.</li> <li>• TB-assoziierte Sterblichkeit.</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse.</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<u>Präspezifizierte Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt gemäß SAP:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (&lt; 40, ≥ 40 Jahre)</li> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Ethnie (weiß, schwarz, asiatisch, andere)</li> <li>• Ethnizität (hispanisch, nicht hispanisch)</li> <li>• Region (Südostasien, Europa/Mittelmeerraum, Südamerika, Afrika)</li> <li>• Röntgenbefund zu Baseline (keine Kavitation, einseitig, oder beidseitig)</li> <li>• TB-Erkrankungsstatus zu Baseline (MDR, pre-XDR, XDR)</li> </ul> <u>Präspezifizierte Subgruppenanalysen für TEAE</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht</li> <li>• Ethnie</li> <li>• Ethnizität</li> <li>• Region</li> </ul>

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; ARV: antiretroviral; AST: Aspartat-Aminotransferase; BID: zweimal täglich; CD4: Cluster of Differentiation 4; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; MGIT: Mycobacteria Growth Indicator Tube; NRTI: Nukleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; OBR: Optimized Background Treatment Regimen; QD: einmal täglich; SAP: Statistischer Analyseplan; SCC: Sputumkulturkonversion; TB: Tuberkulose; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; ULN: Upper Limit of Normal; WHO: Weltgesundheitsorganisation; XDR-TB: Extensively Drug-Resistant Tuberculosis.

## Charakterisierung der Intervention in Studie 213

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in Studie 213

Intervention	Kontrolle
<p><b>Delamanid plus OBR</b>  <u>Delamanid-Behandlung für 26 Wochen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Delamanid 100 mg BID für 2 Monate gefolgt von 200 mg QD für 4 Monate</li> <li>• Verabreichung als Tabletten mit je 50 mg Delamanid zu den Mahlzeiten <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 2 Tabletten jeweils morgens und abends für 2 Monate</li> <li>○ 4 Tabletten morgens für 4 Monate</li> </ul> </li> </ul> <p><u>OBR-Behandlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OBR gemäß WHO-Richtlinien zur Behandlung einer resistenten TB [12] und nationalen Behandlungsstandards: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ In der Regel mindestens 4 Wirkstoffe (wenn möglich 5) aus Anti-TB-Wirkstoffklassen, auf die der Erreger nachweislich empfindlich war bzw. wahrscheinlich empfindlich wäre.</li> <li>○ Weiterbehandlung mit OBR nach Abschluss der Delamanid-Behandlung für 12 bis 18 Monate.</li> </ul> </li> </ul> <p>Kriterien zum Behandlungsabbruch waren im Studienprotokoll definiert.<sup>1)2)</sup></p>	<p><b>Placebo plus OBR</b>  <u>Placebo-Behandlung für 26 Wochen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo BID für 2 Monate gefolgt von QD für 4 Monate</li> <li>• Verabreichung als Tabletten analog der Interventionsgruppe<sup>1)</sup></li> </ul> <p><u>OBR-Behandlung</u>  Analog der Interventionsgruppe.</p> <p>Kriterien zum Behandlungsabbruch waren im Studienprotokoll definiert.<sup>1)2)</sup></p>
<p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation während der 26-wöchigen Behandlung mit Delamanid</b>  Anti-Arrhythmika mit Potential einer QT-Intervall-Verlängerung (Quinidin, Procainamid, Disopyramid, Encainid, Flecainid, Sotalol, Amiodaron).</p> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b>  ARV-Therapie in der HIV-Substudie<sup>3)</sup>.</p>	

<sup>1)</sup> Definierte Abbruchkriterien:

- Auftreten eines UE, einer zwischenzeitlichen Erkrankung oder einer Anomalie in einer Laboruntersuchung, die nach Ansicht des Prüfpersonals das dauerhafte Absetzen des Studienmedikaments bei der Testperson rechtfertigte.
- Behandlung mit einer verbotenen Begleitmedikation mit Ausnahme geeigneter Medikamente zur Behandlung von UE auf Anweisung des Prüfpersonals.
- Non-Compliance mit der Behandlung mit dem OBR und/oder dem Studienmedikament, definiert als Verweigerung oder Unfähigkeit sich an die Behandlungsvorgaben im Protokoll zu halten.
- Abbruch auf Wunsch der Testperson, des Prüfpersonals, des pU oder der zuständigen Behörde.
- Schwangerschaft.
- Lost to Follow-up.
- Relevante Protokollverstöße.
- Bestätigte QTcF-Intervall-Verlängerung mit einem absoluten Wert > 500 msec oder ein im Vergleich zum Ausgangswert verlängertes QTcF-Intervall, das von klinischen Symptomen begleitet wurde. Die Patientin / Der Patient durfte nicht wieder in die Studie aufgenommen werden.

<sup>2)</sup> Bei allen Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation frühzeitig abgebrochen hatten, aber in der Studie verblieben, wurden die Studienvisiten planmäßig fortgesetzt.

<sup>3)</sup> In der HIV-Substudie umfasste die Behandlung in beiden Studienarmen initial zusätzlich Efavirenz plus 2 NRTI (z. B. Lamivudin, Zidovudin oder Tenofovir). Falls aufgrund von Toxizität, Resistenz oder Meinung des Prüfpersonals ein zweites HIV-Behandlungsregime notwendig war, basierte dieses auf Ritonavir/Lopinavir gemäß WHO-Leitlinie, wobei sich das Behandlungsregime nach den Ergebnissen der Testung der viralen Resistenz richtete.

Abkürzungen: ARV: antiretroviral; BID: zweimal täglich; NRTI: Nukleosidische-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; OBR: Optimized Background Treatment Regimen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QD: einmal täglich; TB: Tuberkulose; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

## Protokolländerungen

Das ursprünglich genehmigte Protokoll der Studie 213 vom 16.08.2010 (Version 2.0) wurde fünfmal ergänzt bzw. geändert. Die aktuellen Versionen stellen Version 7.0 für die globale Studie und 7.1 für die HIV-Substudie dar, die eingeführt wurden, nachdem alle Testpersonen eingeschlossen waren. Der Studieneinschluss der Patientinnen und Patienten begann am 02.09.2011 und endete im November 2013. Alle Patientinnen und Patienten wurden unter Amendment 2 (Version 4.0) bis Amendment 4 (Version 6.0 bzw. 6.1) eingeschlossen, wobei der Anteil der zu den Zeitpunkten dieser Protokolländerungen eingeschlossenen Personen unklar ist.

*Tabelle 4: Zusammenfassung der Protokolländerungen zur Studie 213*

Version	Wesentliche Änderungen
Version 5.0 vom 01.09.2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufteilung des Protokolls in 2 Protokolle (Version 5.0: Hauptstudie; Version 5.1: HIV-Substudie).</li> <li>• Änderung des Mindestalters auf 18 Jahre.</li> <li>• Aufnahme von Moxifloxacin als erlaubter Wirkstoff in der Gruppe Fluorchinone.</li> </ul>
Version 5.1 vom 01.09.2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufteilung des Protokolls in 2 Protokolle (Version 5.0: Hauptstudie; Version 5.1: HIV-Substudie).</li> <li>• Ergänzung der Untersuchung der Efavirenz-Konzentration bei HIV-positiven Personen.</li> <li>• Einführung optionaler Tests für HIV-positive Personen zur Untersuchung von Gen-Polymorphismen, welche den Metabolismus von HIV-Medikamenten beeinflussen.</li> <li>• Weitere Änderungen analog des Protokolls zur Hauptstudie.</li> </ul>
Version 6.0 vom 25.09.2012 und Version 6.1 vom 25.09.2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geänderte Einschlusskriterien für MDR-TB: Änderung des maximalen Zeitraums zur Sputumprobennahme zur mikrobiellen Diagnostik von 90 auf 60 Tage vor Screening.</li> <li>• Klarstellung zum Holter-Monitoring (EKG).</li> <li>• Veränderung bei den sofort zu berichtenden UE der erhöhten Leberfunktionswerte.</li> </ul>
Version 6.2 vom 01.03.2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderungen in den Einschlusskriterien hinsichtlich der CD4-Zellzahl für MDR-TB- und HIV-positive Patientinnen und Patienten in der Substudie: Ermöglichung des Einschlusses von Personen mit CD4-Zellzahl von nur <math>\geq 50</math> bis <math>\leq 200\text{mm}^3</math>.</li> <li>• Aktualisierte Hintergrundinformationen zur Behandlung der Personen mit HIV-Ko-Infektion in der Substudie.</li> </ul>
Version 7.0 vom 03.09.2014 und Version 7.1 vom 03.09.2014	Verfeinerung der Wirksamkeitsendpunkte.

Abkürzungen: CD4: Cluster of Differentiation 4; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## 2.2.2 AWG B: Kinder und Jugendliche mit MDR-TB

Tabelle 5: Charakterisierung der Studie 233

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<p>Studie 233 ist eine offene, unkontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Delamanid bei Kindern und Jugendlichen ab Geburt bis zu einem Alter von 17 Jahren mit einer bestätigten Diagnose oder Verdachtsdiagnose einer MDR-TB.</p> <p>Die Studie gliedert sich in vier Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Scening/Baseline,</li> <li>• Behandlungsphase (Tag 1–182 [6 Monate]),</li> <li>• Nachbehandlungsphase (Tag 183–238 [56 Tage]) und</li> <li>• Follow-up-Phase für Sicherheit (Tag 239–365 [126 Tage]) bzw. für Behandlungsergebnis bis Tag 730 (Monat 24)).</li> </ul> <p>In der Behandlungsphase werden Patientinnen und Patienten 4 Altersgruppen (0–2, 3–5, 6–11, 12–17 Jahre) mit altersabhängigen Delamanid-Dosen und einer OBR behandelt. In der Nachbehandlungs- und der Follow-up-Phase wird die Behandlung auf OBR reduziert. Patientinnen und Patienten konnten nur in Studie 233 aufgenommen werden, wenn sie vorher Studie 232 abgeschlossen hatten. In der Phase-I-Studie 232 (siehe Tabelle 1) wurde Delamanid inkl. OBR über eine Dauer von 10 Tagen verabreicht. Studie 233 ist abgeschlossen und es liegt die finale Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse vor.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfolgreicher Abschluss der Studie 232 und Erfüllen aller Einschlusskriterien für diese Studie.</li> <li>• Männlich oder weiblich.</li> <li>• Alter: Geburt bis 17 Jahre.</li> <li>• Bestätigte Diagnose oder Verdachtsdiagnose einer MDR-TB: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bestätigte Diagnose einer MDR-TB<sup>1)2)</sup>, d. h. positive Kultur für <i>M. tuberculosis</i> mit Isoniazid- und Rifampicin-Resistenz im DST oder ein positiver Schnelltest, der eine Resistenz gegen Rifampicin allein oder Rifampicin und Isoniazid zeigt.</li> <li>○ Verdachtsdiagnose einer pulmonalen oder extrapulmonalen MDR-TB<sup>2)</sup>, sodass das behandelnde ärztliche Personal beschlossen hat, die Patientin / den Patienten gegen MDR-TB<sup>1)</sup> zu behandeln, die/der einen der folgenden Punkte aufweist: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Klinische Probe (z. B. Liquor, Pleuraflüssigkeit, Aszitesflüssigkeit, Lymphknotenaspirat oder anderes Gewebe), die auf eine TB hindeutet.</li> <li>▪ Anhaltender Husten mit einer Dauer von &gt; 2 Wochen.</li> <li>▪ Fieber, Gewichtsverlust und Gedeihstörung.</li> <li>▪ Aktuelle Röntgenaufnahme des Thorax (vor Visite 1), die auf TB hindeutet.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Haushaltskontakt mit einer Person mit bekannter MDR-TB oder einer Person, die gestorben ist, während Medikamente gegen empfindliche TB eingenommen wurden.</li> </ul> <p>ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TB-Erstlinientherapie ohne klinische Verbesserung.</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studie 232 nicht abgeschlossen.</li> <li>• Kinder mit laborbestätigter Hepatitis B oder C.</li> <li>• Kinder mit Körpergewicht &lt; 5,5 kg.</li> <li>• Patientinnen und Patienten mit HIV-Ko-Infektion: CD4-Zellzahl <math>\leq 1.000/\text{mm}^3</math> bei Kindern im Alter von 1–5 Jahren und <math>\leq 1.500/\text{mm}^3</math> für Kinder unter 1 Jahr.</li> <li>• Allergie gegen Metronidazol und jegliche Erkrankung oder jeglicher Zustand, die oder der die Anwendung von Metronidazol erforderlich macht.</li> <li>• Anwendung von Amiodaron innerhalb von 12 Monaten vor der ersten Dosis von Delamanid oder Verwendung von anderen vordefinierten Antiarrhythmika innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis von Delamanid.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwerwiegende Begleiterkrankungen (Herz-Kreislauf-Erkrankungen, schwere Atemwegserkrankungen, schwere Durchfallerkrankungen oder Nieren-, Leber- oder neurologische Beeinträchtigungen).</li> <li>• Anomalien im Screening-EKG.</li> <li>• Bestehende kardiale Erkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf strukturelle Herzerkrankungen, einschließlich Verdacht auf TB-Beteiligung des Herzens aufgrund von klinischen oder radiologischen Untersuchungen.</li> <li>• Begleiterkrankung wie Nierenfunktionsstörung, gekennzeichnet durch Serumkreatinin-Werte &gt;1,5 mg/dl, Leberfunktionsstörungen (ALT oder AST &gt; 3 x ULN) oder Hyperbilirubinämie, gekennzeichnet durch Gesamtbilirubin &gt; 2 x ULN.</li> <li>• Diagnose von schwerer Unterernährung oder Kwashiorkor.</li> <li>• Anwendung von Rifampicin und/oder Moxifloxacin innerhalb 1 Woche vor 1. Dosis von Delamanid und/oder jede vorherige gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin.</li> <li>• Lansky Play Performance Score &lt; 50 (gilt nicht für Kinder &lt; 1 Jahr) oder Karnofsky Score &lt; 50.</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	<p>Screening: n = 37 Einschluss: n = 37 Behandlung mit Delamanid: n = 37</p> <p>Untersuchte Altersgruppen 0–2 Jahre: n = 12 3–5 Jahre: n = 12 6–11 Jahre: n = 6 12–17 Jahre: n = 7</p> <p>Relevante Population für Nutzenbewertung<sup>3)</sup> Altersgruppe 3–5 Jahre: n = 12</p>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p>Ort: 3 Studienzentren in 2 Ländern: Philippinen, Südafrika Studiendauer: 20.07.2013 bis 13.01.2020</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschluss erste Testperson: keine Angabe</li> <li>• Einschluss letzte Testperson: keine Angabe</li> <li>• 1. Dosis erste Testperson: keine Angabe</li> <li>• Letzte Dosis letzte Testperson: keine Angabe</li> </ul>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit</li> <li>• Pharmakokinetik</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharmakokinetik/Pharmakodynamik</li> <li>• Wirksamkeit: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Radiologische Untersuchungen des Thorax</li> <li>○ Körpergewicht/-größe</li> <li>○ Rückbildung der TB-Symptomatik</li> <li>○ SCC</li> </ul> </li> <li>• Geschmack</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	Keine prä-spezifizierten Subgruppenanalysen in den Studienunterlagen identifiziert.

<sup>1)</sup> Patientinnen und Patienten sollten zu Baseline mindestens 2 Wochen eine OBR erhalten haben.

<sup>2)</sup> Dies schließt auch pre-XDR-TB ein.

<sup>3)</sup> Die für die Nutzenbewertung relevante Population wurde u. a. anhand der FI-konformen Dosierung von Delamanid in den entsprechenden Altersgruppen ausgewählt. Die Altersgruppen mit Patientinnen und Patienten im Alter von Geburt bis 2 Jahren, 6–11 Jahren und 12–17 Jahren wurden in Studie 233 nicht oder größtenteils nicht FI-konform therapiert.

Abkürzungen: ALT: Aspartat-Aminotransferase, AST: Alanin-Aminotransferase, CD4: Cluster of Differentiation 4; DST: Drug Susceptibility Testing; FI: Fachinformation; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; OBR: Optimized Background Treatment Regimen; pre-XDR-TB: Pre-Extensively Drug-Resistant Tuberculosis; TB: Tuberkulose; ULN: Upper Limit of Normal.

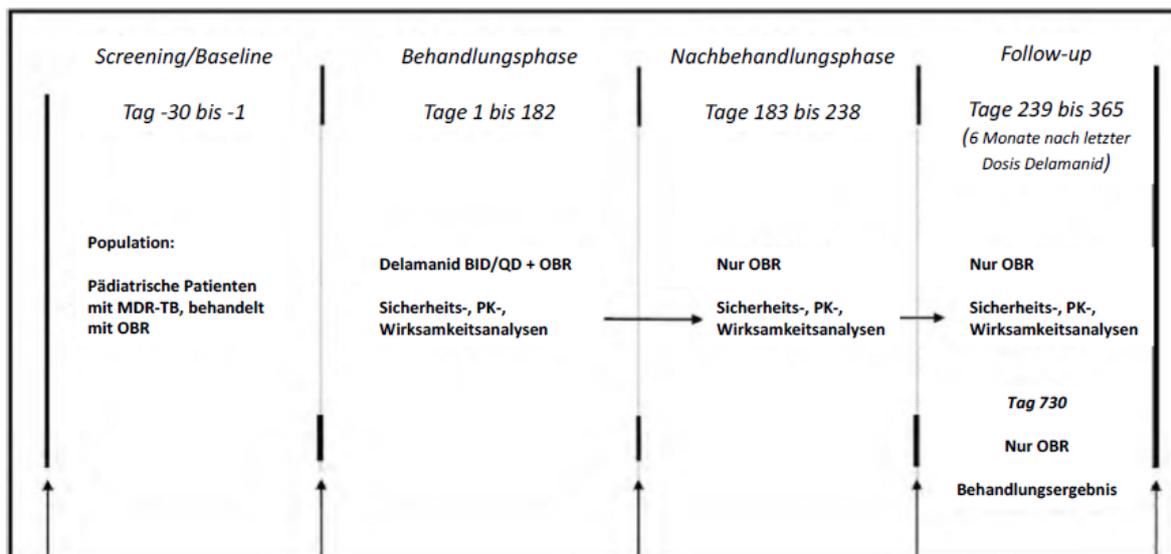


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie 233 [6]

## Charakterisierung der Intervention

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in Studie 233

Intervention
<p><b>Delamanid</b></p> <p>Patientinnen und Patienten wurden entsprechend ihres Alters einer der folgenden Altersgruppen zugeteilt und mit der entsprechenden altersbezogenen Dosis Delamanid 182 Tage lang behandelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruppe 1 (12 bis einschließlich 17 Jahre): 100 mg BID Delamanid in der Erwachsenenformulierung (verabreicht als 2 × 50-mg-Tabletten BID) plus OBR</li> <li>• Gruppe 2 (6 bis einschließlich 11 Jahre): 50 mg BID Delamanid in der Erwachsenenformulierung (verabreicht als 1 × 50-mg-Tablette BID) plus OBR</li> <li>• Gruppe 3 (3 bis einschließlich 5 Jahre): 25 mg BID Delamanid in der pädiatrischen Formulierung (verabreicht als 1 × 25 mg dispergierbare Tablette BID) plus OBR</li> <li>• Gruppe 4 (Geburt bis einschließlich 2 Jahre): Delamanid in der pädiatrischen Formulierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht plus OBR <ul style="list-style-type: none"> <li>○ &gt; 10 kg Körpergewicht: 10 mg BID Delamanid (verabreicht als 2 × 5 mg dispergierbare Tablette)</li> <li>○ &gt; 8 bis ≤ 10 kg Körpergewicht: 5 mg BID Delamanid (verabreicht als 1 × 5 mg dispergierbare Tablette)</li> <li>○ ≤ 8 kg Körpergewicht: 5 mg QD Delamanid (verabreicht als 1 × 5 mg dispergierbare Tablette)</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Dosierung von Delamanid wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme in Studie 232 für Gruppen 1, 2 und 3 festgelegt und im Übergang in Studie 233 nicht verändert. Die Dosierung von Delamanid für Gruppe 4 wurde hingegen entsprechend der Gewichtsmessungen zu den Studienvisiten 5, 7, 9, 11 und 12 angepasst. Delamanid-Tabletten in der Erwachsenenformulierung sollten mit Wasser eingenommen werden. Die Kinder der Gruppen 3 und 4 erhielten Delamanid als Suspension unter Verwendung der pädiatrischen dispergierbaren Tablettenformulierung.</p> <p><b>OBR (optimierte Hintergrundtherapie):</b></p> <p>Die spezifischen Medikamente der OBR wurden für jede Patientin und jeden Patienten individuell vom leitenden ärztlichen Personal mit klinischer Expertise in Behandlung und Management der pädiatrischen MDR-TB ausgewählt. Die Auswahl und Verabreichung der Behandlungsmedikamente erfolgte in der Regel auf Grundlage der WHO-Richtlinien [11] in Verbindung mit den Richtlinien der nationalen TB-Programme. Moxifloxacin, ein Fluorchinolon, das häufig zur Behandlung von MDR-TB eingesetzt wird, wurde aufgrund seiner bekannten Wirkung auf die QT-Verlängerung nicht verwendet. Gatifloxacin war zwar nicht verboten, wurde aber wegen der seltenen, aber schwerwiegenden Nebenwirkung Dysglykämie nur mit</p>

Intervention
<p>Vorsicht eingesetzt; eine engmaschige Überwachung des Blutzuckerspiegels wurde für die Personen empfohlen, die gemäß WHO-Richtlinien mit Gatifloxacin behandelt wurden.</p> <p>Das leitende ärztliche Personal der Studienzentren konnte die OBR für jede Person jederzeit während der Studie auf Grundlage der Patientenverträglichkeit und der nachfolgenden DST-Ergebnisse ändern.</p>
<p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiarrhythmika mit Potential für QT-Intervall-Verlängerungen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Quinidin</li> <li>○ Procainamid</li> <li>○ Disopyramid</li> <li>○ Encainid</li> <li>○ Flecainid</li> <li>○ Sotalol</li> <li>○ Amiodaron</li> <li>○ Digitalis</li> </ul> </li> <li>• Andere Medikamente mit Potential für QT-Intervall-Verlängerung: Moxifloxacin</li> <li>• Rifampicin</li> <li>• Bedaquilin</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b></p> <p>Keine.</p>

Abkürzungen: BID: zweimal täglich; DST: Drug Susceptibility Testing; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; OBR: Optimized Background Treatment Regimen; QD: einmal täglich; TB: Tuberkulose; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

In Studie 233 erfolgte die Dosierung von Delamanid in Abhängigkeit des Alters der Kinder und Jugendlichen. In der FI [1] ist hingegen beschrieben, dass die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen entsprechend dem Körpergewicht vorgenommen wird. Um die FI-konforme Dosierung bewerten zu können, wurden die deskriptiven Angaben zum Körpergewicht (Mittelwert, Standardabweichung, Median und Extrema) der Studie 233 zu Baseline herangezogen. Für die Altersgruppen 1, 2 und 4 erfolgte gemäß Gewichtsangaben zu Baseline die Dosierung mit Delamanid nicht oder größtenteils nicht wie in der FI vorgesehen. Diese Gruppen werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen. Für die Nutzenbewertung wird lediglich die Altersgruppe der 3- bis 5-Jährigen als relevant erachtet.

### Protokolländerungen

Es wurden fünf Änderungen des Originalprotokolls vom 09.11.2012 der Studie 233 vorgenommen. Protokolländerungen wurden im Studienbericht knapp zusammengefasst und sind in der folgenden Tabelle dargestellt. Es werden nur jene Protokolländerungen aufgeführt, die nach Beginn der Studie am 20.07.2013 erfolgten. Der Anteil der zu den Zeitpunkten dieser Protokolländerungen eingeschlossenen Personen ist unklar. Die Studie endete am 13.01.2020.

Tabelle 7: Zusammenfassung der Protokolländerungen der Studie 233

Amendment Änderungsdatum	Wesentliche Änderungen
<b>Amendment 2</b> 14.10.2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der Ein- und Ausschlusskriterien.</li> <li>• Aktualisierung der nicht erlaubten (Begleit)Medikation.</li> <li>• Hinzufügen einer Blutentnahme zur Untersuchung der Pharmakokinetik bei vorzeitiger Beendigung der Studie.</li> </ul>
<b>Amendment 3</b> 29.06.2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen von Informationen für die Gruppen 3 und 4 (3–5 Jahre, Geburt bis 2 Jahre).</li> <li>• Klarstellung zur Sicherheitsüberwachung.</li> </ul>

Amendment Änderungsdatum	Wesentliche Änderungen
<b>Amendment 4</b> 04.10.2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ergänzen von Informationen zur gewichtsspezifischen Dosierung für Gruppe 4 (Geburt bis 2 Jahre).</li> <li>Änderung des Zeitplans für die Blutentnahme.</li> <li>Aktualisierung der Angaben zum Sponsor.</li> </ul>
<b>Amendment 5</b> 28.02.2019	Hinzufügen einer Interimsanalyse für den Zeitpunkt, an dem vollständige Follow-up-Informationen für die Kinder und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren vorliegen.

## 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden Modul 4 des Dossiers des pU, die Studienberichte, die Studienprotokolle und SAP sowie die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2 und Tabelle 5) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patienten- bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 8 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 8: Zusammenfassung der Endpunktbewertung

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU		Berücksichtigung in der Nutzenbewertung	
		Studie 213	Studie 233	Studie 213	Studie 233
Gesamtmortalität	Mortalität	Ja	Nein	Ja	Ja
Tuberkulose-assoziierte Mortalität		Ja	-	Nein	-
Anteil Personen mit SCC zu Monat 2 bzw. zu Monat 6	Morbidität	Ja	Nein	Nein	Nein <sup>1)</sup>
Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf während der 6-monatigen Delamanid-Behandlung <sup>2)</sup>		Ja	-	Nein	-
(Zeit bis) Dauerhafte SCC		Ja	-	Ergänzend	-
Vom Prüfpersonal bewertete Behandlungsergebnisse (Heilung)		Ja	Ja	Ja	Ergänzend
Behandlungsergebnis nach 30 Monaten (Therapieerfolg)		Ja	-	Nein	-
Klinische Anzeichen und Symptome		Nein	Nein	Ja	Ergänzend
Unerwünschte Ereignisse <sup>3)</sup>	Sicherheit	Ja	Ja	Ja	Ja

<sup>1)</sup> SCC war laut Studienprotokoll für jene Patientinnen und Patienten als Endpunkt definiert, die eine positive Kultur aufwiesen und im Verlauf der Studie eine Sputumprobe abgeben konnten. In Studie 233 liegen für diesen Endpunkt keine Auswertungen im Studienbericht vor, da keine oder unzureichend Sputumproben gewonnen werden konnten.

<sup>2)</sup> Primärer Endpunkt Studie 213: Verteilung der Zeit bis zum Auftreten der SCC gemäß MGIT während der 6-monatigen Behandlung.

<sup>3)</sup> Primärer Endpunkt Studie 233.

Abkürzungen: MGIT: Mycobacteria Growth Indicator Tube; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SCC: Sputumkulturkonversion.

## 2.3.1 Mortalität

### Gesamtmortalität

Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ wird in der Nutzenbewertung für beide AWG berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

In Studie 213 (AWG Erwachsene) wurde die Gesamtmortalität pro Behandlungsarm ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Studienende zu Monat 30 erhoben. Studienteilnehmende, die vorzeitig aus der Studie ausschieden, wurden um die Erlaubnis gebeten, sie zur Beurteilung des Vitalstatus während des 30-monatigen Studienzeitraums in die Nachverfolgung aufzunehmen. Der Vitalstatus dieser Personen wurde zusammen mit dem Vitalstatus derjenigen, die die Studie planmäßig abschlossen haben, in die Analyse einbezogen.

In Studie 233 (AWG der Kinder und Jugendlichen) wurden die Todesfälle im Rahmen der Erhebung zu Behandlungserfolg und Sicherheit (siehe 2.3.2 und 2.3.4) erhoben:

- Im Rahmen der Sicherheitserhebungen erfolgte die Erfassung des Endpunkts zu den Studienvisiten während der Behandlungs- und Nachbehandlungsphase.
- Während der Follow-up-Phase erfolgte die Erfassung des Behandlungserfolgs und damit der letzte geplante Kontakt zu den Patientinnen und Patienten an Tag 730 (Monat 24) + 2 Monate.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

In Studie 233 erfolgte der letzte Kontakt mit den Patientinnen und Patienten zur Erhebung des Behandlungsergebnisses. Dieser Zeitpunkt wird als letzter möglicher Erhebungszeitraum für den Überlebensstatus der betreffenden Patientinnen und Patienten gewertet.

#### Patientenrelevanz und Validität

Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet. Gesamtmortalität stellt einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar. Gesamtmortalität bildet die Mortalität umfassend und unabhängig von der Todesursache ab. Demensprechend wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung herangezogen.

### Tuberkulose-assoziierte Mortalität

Der Endpunkt „Tuberkulose-assoziierte Mortalität“ wird nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Neben der Gesamtmortalität wurde in Studie 213 (AWG A) die mit Tuberkulose (TB) assoziierte Mortalität ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Studienende zu Monat 30 erfasst. Es wurden keine Angaben identifiziert, welche Kriterien für die Feststellung des Zusammenhangs zur TB herangezogen bzw. welche Todesursachen für die TB-assoziierte Mortalität berücksichtigt wurden und wie diese erhoben wurden.

Für das AWG der Kinder und Jugendlichen wurde der Endpunkt nicht erhoben.

##### *Bewertung*

Unklar ist, wie und anhand welcher Kriterien die Todesfälle im Zusammenhang mit TB in der Studie 213 identifiziert wurden.

### Patientenrelevanz und Validität

Im Gegensatz zur Gesamtmortalität bildet die TB-assoziierte Mortalität die Mortalität nicht umfassend ab. Des Weiteren bestehen Unklarheiten in der Operationalisierung, sodass nicht bewertet werden kann, ob die Ereignisse valide erhoben wurden. Der Endpunkt „Tuberkulose-assoziierte Mortalität“ wird nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

## **2.3.2 Morbidität**

### **2.3.2.1 Sputumkulturkonversion/Erregerfreiheit**

Der Endpunkt „Sputumkulturkonversion“ (SCC) wird in der Nutzenbewertung für das AWG der Erwachsenen mit MDR-TB in der Operationalisierung „Dauerhafte SCC“ aufgrund unklarer Patientenrelevanz nur ergänzend dargestellt.

In Studie 233 (AWG der Kinder und Jugendlichen) liegen für diesen Endpunkt keine Auswertungen im Studienbericht vor, da keine oder nur unzureichende Sputumproben gewonnen werden konnten.

#### **AWG A: Erwachsene mit MDR-TB**

##### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

In Modul 4 des Dossiers wurden SCC bzw. Erregerfreiheit im Auswurf für das AWG der erwachsenen Patientinnen und Patienten anhand folgender Operationalisierungen dargestellt:

- Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf während der 6-monatigen Delamanid-Behandlung.
- Anteil der Personen mit SCC zu Monat 2 und zu Monat 6.
- Dauerhafte SCC.

Der Nachweis der SCC erfolgte in Studie 213 für die vorgelegten Operationalisierungen mittels eines standardisierten Erregernachweises in Flüssigkultur (Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT)) nach internationalen Standards (gemäß Richtlinien des Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) für Sputumaufbereitung, Abstrichmikroskopie, Kulturtechniken, Medikamenten-Empfindlichkeitstest und Identifizierung von Mykobakterien sowie gegebenenfalls gemäß WHO-Richtlinien für Zweitlinien-Medikamenten-Empfindlichkeitstests). Für jede Visite wurden jeweils zwei Proben entnommen (morgens zu Hause und in der Klinik) und mittels MGIT untersucht. Das schlechteste Ergebnis der beiden Befunde wurde als repräsentatives Ergebnis gewertet.

Die „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf während der 6-monatigen Delamanid-Behandlung“ ist definiert als das Zeitintervall zwischen der ersten Einnahme des Studienmedikaments und der Entnahme der ersten von zwei im Abstand von mindestens 25 Tagen gewonnenen, aufeinanderfolgenden Sputumproben, die unter Verwendung des MGIT-Kultursystems *M. tuberculosis*-negativ waren. Es durfte nachfolgend kein bestätigter positiver Befund vorliegen. Ein bestätigter positiver Befund war definiert als zwei beobachtete positive Kulturergebnisse, wobei unbestimmte, fehlende oder kontaminierte Ergebnisse nicht berücksichtigt wurden. Alle zwischen dem ersten und dem zweiten, bestätigenden negativen Befund gewonnenen Kulturen mussten ebenfalls negativ sein (d. h. nicht als positiv, fehlend oder kontaminiert dokumentiert; bis zum Erreichen von SCC wurden alle fehlenden Kulturdaten, einschließlich kontaminierter Kulturen, als positives Kulturergebnis imputiert). Die Beurteilung der SCC bezieht sich dabei auf die 6-monatige Delamanid-Behandlungsperiode und schließt Befunde zu Monat 7 ein.

Tod bis Monat 6 (Woche 26), vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie vor Monat 6 oder vorzeitiges Ausscheiden zu Monat 6, aber keine Sputumprobe zu Monat 6 wurde als Nicht-Erreichen der SCC

gewertet. Personen, die keine SCC erreichten, wurden zensiert (zum Zeitpunkt der Visite zu Monat 6 bei Personen, die die Visite zu Monat 6 absolviert haben bzw. zum Zeitpunkt der Sammlung der letzten Sputumprobe bei Personen, die vor Monat 6 die Studie abgebrochen haben).

Der Anteil der Personen mit SCC wurde nach 2 und 6 Monaten bestimmt.

Die SCC nach 2 Monaten ist definiert als zwei im Abstand von mindestens 25 Tagen gewonnenen *M. tuberculosis*-negativen Sputumproben ohne einen nachfolgenden positiven Befund, wobei die erste negative Sputumprobe bis Woche 8 vorliegen musste und kein positiver Befund bis Woche 12 dokumentiert sein durfte.

Die Kriterien für eine SCC nach 6 Monaten entsprechen den Kriterien, die für die Operationalisierung „Zeit bis zur Erregerfreiheit während der 6-monatigen Delamanid-Behandlung“ angewendet wurden.

Dauerhafte SCC ist definiert als SCC, die bis Monat 6 (Woche 26) erreicht wurde und auf die danach kein bestätigter positiver Befund ( $\geq 2$  positive Befunde) folgte. Die Zählung der positiven Kulturbefunde zur Bestätigung einer dauerhaften SCC begann zu Monat 7. Der Status in Bezug auf eine dauerhafte SCC sollte zu den Zeitpunkten Monat 18, 24 und 30 bestimmt werden. Für eine dauerhafte SCC sollte eine Person mindestens zu zwei Zeitpunkten nach der 6-monatigen Behandlungsperiode bis zu Monat M (M = 18, 24 und 30) Kulturbefunde aufweisen. Bei Studienabbruch vor Monat M (M = 18, 24 und 30) wurde eine SCC nicht als dauerhafte SCC gewertet. Personen, die bis zum 6. Monat keine SCC erreichten, wurden ebenso als Non-Responder gezählt.

(Anmerkung: In Modul 4 des Dossiers wird diese Operationalisierung „Anteil der Patienten mit dauerhafter SCC“ genannt. Es wurde jedoch eine Ereigniszeitanalyse (Zeit bis zur dauerhaften SCC) vorgelegt.)

### *Bewertung*

Die Operationalisierungen sind größtenteils nachvollziehbar. Im Studienprotokoll wurde ausgeführt, dass alle mikrobiologischen Tests in Übereinstimmung mit den Richtlinien des CLSI durchgeführt wurden. Jedoch konnten keine Informationen identifiziert werden, ob der Erregernachweis in lokalen oder zentralen Laboren erfolgte.

Es liegen keine expliziten Angaben vor, wie Todesfälle bei der Operationalisierung der dauerhaften SCC gewertet wurden. Ausgehend von den Angaben zu „Zeit bis zur Erregerfreiheit während der 6-monatigen Delamanid-Behandlung“ wird davon ausgegangen, dass in der Auswertung zur dauerhaften SCC Tod als Non-Response gewertet wurde.

Es wurden keine Angaben identifiziert, wie mit Personen, die bis Monat 6 eine SCC erreichten, aber nicht zu zwei Zeitpunkten nach der 6-monatigen Behandlungsperiode bis zu Monat 30 Kulturbefunde aufwiesen, umgegangen wurde (es wird davon ausgegangen, dass diese Personen zensiert wurden, unklar ist aber zu welchem Zeitpunkt).

### Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt basiert auf einem objektiven Laborparameter ohne Berücksichtigung der Symptomatik der Patientin bzw. des Patienten. Jedoch ist der Status der Erregerfreiheit in der Versorgung und Behandlungskontrolle von Patientinnen und Patienten mit TB ein klinisch bedeutsamer Faktor. Zum einen stellt die Erregerfreiheit eine Voraussetzung für das Erreichen einer Heilung dar. Zum anderen müssen Personen mit einem Verdacht auf eine infektiöse Lungen-TB im Sinne des Infektionsschutzes isoliert werden, wobei die Dauer der Isolierung einen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten hat. Die Dauer der Isolierung wird als patientenrelevant erachtet. Die Erregerfreiheit wird aufgrund der nicht mehr vorhandenen Ansteckungsgefahr als eine Voraussetzung für die Aufhebung der Isolierung bei Patientinnen und Patienten, bei denen die mikrobiologischen Untersuchungen erfolgreich durchgeführt werden können, betrachtet. Es kann jedoch aus methodischer Perspektive

nicht abschließend beurteilt werden, ob sich aus der Zeit bis zur Erregerfreiheit direkt Aussagen zur Dauer der Isolation ableiten lassen oder ob und in welchem Ausmaß andere Faktoren für die Isolierung und Entisolierung eine Rolle spielen. (So kann bspw. nicht eingeschätzt werden, ob in der klinischen Praxis auch ohne Nachweis eines bestätigten negativen Erregerstatus eine Aufhebung der Isolation erfolgt.) Die Patientenrelevanz der Zeit bis zur (dauerhaften) Erregerfreiheit bzw. Kulturkonversion wird daher als unklar bewertet. Von den vorgelegten Operationalisierungen liefert „Dauerhafte SCC“ mit zwei konsekutiven negativen Sputumproben bis Monat 6 ohne Vorliegen eines nachfolgenden bestätigten Erregernachweises bis Monat 30 belastbare Daten für eine langfristige und anhaltende Kulturkonversion. Die Bestimmung der SCC erfolgte in Studie 213 mittels standardisiertem Erregernachweis in Flüssigkultur nach internationalen Standards und wird als valide bewertet.

Die Ereigniszeitanalyse zur dauerhaften SCC wird aufgrund der unklaren Patientenrelevanz ergänzend dargestellt. Die Ergebnisse für die Operationalisierungen „Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf während der 6-monatigen Delamanid-Behandlung“ und „Anteil der Personen mit SCC zu Monat 2“ bzw. „Anteil der Personen mit SCC zu Monat 6“ werden aufgrund des nur 2- bzw. 6-monatigen Beobachtungszeitraums und der damit verbundenen Unsicherheit hinsichtlich eines langfristigen Effekts nicht berücksichtigt.

### **2.3.2.2 Behandlungsergebnis**

Der Endpunkt „Behandlungsergebnis“ wird in der Nutzenbewertung in der Operationalisierung „Heilung“ für das AWG der Erwachsenen mit MDR-TB berücksichtigt. Das Behandlungsergebnis nach 30 Monaten (Therapieerfolg) wird nicht herangezogen.

Für das AWG der Kinder und Jugendlichen mit MDR-TB wird der Endpunkt „Behandlungsergebnis“ in der Operationalisierung „Heilung“ ergänzend in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### **AWG A: Erwachsene mit MDR-TB**

##### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

In Modul 4 des Dossiers wurden für das AWG der erwachsenen Patientinnen und Patienten zum Behandlungsergebnis zwei Operationalisierungen vorgelegt.

- Vom Prüfpersonal bewertetes Behandlungsergebnis am Ende der OBR-Behandlung (gemäß WHO-Kriterien).
- Behandlungsergebnis nach 30 Monaten.

Vom Prüfpersonal bewertete Behandlungsergebnisse am Ende der OBR-Behandlung

Die Behandlungsergebnisse wurden in Studie 213 vom Prüfpersonal am Ende der OBR-Behandlung (d. h. 24 Monate nach Randomisierung) gemäß der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung gültigen WHO-Definition zum Ergebnis der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit MDR-TB (WHO, 2008) bewertet:

- Geheilt: Eine Person, die die Therapie gemäß dem Programmprotokoll abgeschlossen hat und in den letzten 12 Monaten der Therapie mindestens fünf aufeinanderfolgende negative Kulturen aus Proben aufweist, die im Abstand von mindestens 30 Tagen entnommen wurden. Sofern in diesem Zeitraum nur eine positive Kultur berichtet wurde und keine begleitenden klinischen Anzeichen für eine Verschlechterung aufgetreten sind, kann eine Person dennoch als geheilt gelten, wenn auf diese positive Kultur mindestens drei aufeinanderfolgende negative Kulturen im Abstand von mindestens 30 Tagen folgen.

- Behandlung abgeschlossen: Eine Person, die die Behandlung gemäß dem Programmprotokoll abgeschlossen hat, aber die Definition für Heilung nicht erfüllt, weil keine mikrobiologischen Befunde vorliegen (d. h. aus den letzten 12 Monaten der Behandlung liegen weniger als fünf Kulturbefunde vor).
- Gestorben: Eine Person, die aus irgendeinem Grund im Verlauf der MDR-TB-Behandlung verstorben ist.
- Behandlung nicht erfolgreich: Eine Person, bei der zwei oder mehr der fünf Sputumkulturen, die in den letzten 12 Monaten der Therapie entnommen wurden, positiv waren, oder bei der eine der letzten drei Sputumkulturen positiv war. (Die Behandlung gilt auch als nicht erfolgreich, wenn eine klinische Entscheidung getroffen wurde, die Behandlung aufgrund eines schlechten klinischen oder radiologischen Ansprechens oder unerwünschter Ereignisse frühzeitig abubrechen.)
- Behandlung abgebrochen: Eine Person, deren Behandlung aus irgendeinem Grund ohne ärztliche Genehmigung für zwei oder mehr aufeinanderfolgende Monate unterbrochen wurde.
- Erfolgreiches Behandlungsergebnis = geheilt oder Behandlung abgeschlossen.

#### Behandlungsergebnis nach 30 Monaten

Das Behandlungsergebnis nach 30 Monaten wurde als Therapieerfolg oder -versagen klassifiziert. Ein Therapieerfolg lag vor, wenn alle der folgenden Kriterien erfüllt waren:

1. Erreichen der SCC bis Woche 26,
2. Beendigung der Studie mit dauerhafter SCC zu Visite in Monat 30 und
3. zum Zeitpunkt der letzten Kontaktaufnahme zur Nachbeobachtung am Leben.

Sofern eines dieser Kriterien nicht erfüllt war, wurden die Personen mit Therapieversagen bewertet. Ein Therapieversagen umfasste:

- Kein Erreichen der SCC bis Woche 26;
- Erreichen der SCC bis Woche 26, aber Vorliegen eines bestätigten positiven Befundes;
- frühzeitiger Studienabbruch vor dem 30. Monat, aber bei der letzten Kontaktaufnahme zur Nachbeobachtung im Rahmen der Studie am Leben;
- Lost to Follow-up und unbekannter Vitalstatus oder
- Tod.

Die Bestimmung des Erregerstatus erfolgte in Studie 213 mittels eines standardisierten Erregernachweises in Flüssigkultur (MGIT) nach internationalen Standards.

Die Auswertungen erfolgten für beide Operationalisierungen als Raten.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierungen sind größtenteils nachvollziehbar. Es konnten keine Informationen identifiziert werden, ob der Erregernachweis in lokalen oder zentralen Laboren erfolgte.

#### Patientenrelevanz und Validität

Eine Heilung der MDR-TB wird als patientenrelevant erachtet. Die Kategorie „geheilt“ der vom Prüfpersonal bewerteten Behandlungsergebnisse am Ende der OBR-Behandlung wird als eine geeignete Operationalisierung für „Heilung“ im vorliegenden AWG bewertet: Die Operationalisierung entspricht den damals gültigen WHO-Kriterien [13] für eine Heilung der TB, wobei fünf konsekutive negative Kulturbefunde innerhalb der letzten 12 Monate der Therapie eine wesentliche Voraussetzung dafür waren. Die aktualisierten WHO-Kriterien [10] gehen von einer Heilung aus, wenn die Behandlung gemäß nationaler Standards planmäßig und ohne Hinweise auf ein Versagen abgeschlossen wurde und nach der intensiven Behandlungsperiode (d. h. während der Weiterbehandlung mit der Anti-TB-

Sockeltherapie) mindestens drei konsekutive negative Kulturbefunde vorlagen, deren Proben mindestens im Abstand von 30 Tagen gewonnen wurden. Die Änderung in den WHO-Kriterien durch die Aktualisierung bezieht sich damit im Wesentlichen auf eine geringere Anzahl der für eine Heilung notwendigen negativen Kulturbefunde, sodass die Einschränkung in der Operationalisierung aufgrund des Bezugs auf die ältere WHO-Definition in Studie 213 als gering bewertet wird.

Die Kriterien für einen Therapieerfolg gemäß „Behandlungsergebnis nach 30 Monaten“ sind mit denen der dauerhaften SCC zum Messzeitpunkt Monat 30 vergleichbar: Der Therapieerfolg definiert sich über das Vorliegen einer dauerhaften SCC zu Monat 30. In beiden Operationalisierungen werden frühzeitige Studienabbrüche vor Monat 30 als Non-Response gewertet. Zwar wird der Überlebensstatus zu Monat 30 nur bei Therapieerfolg als explizites Kriterium für eine Response genannt, allerdings wurden Todesfälle bei der Bewertung des SCC-Status während der 6-monatigen Delamanid-Behandlung als Non-Response gezählt und es wird davon ausgegangen, dass diese Wertung auch für die dauerhafte SCC gilt. Damit stellt die Rate des Therapieerfolgs eine binäre Auswertung der dauerhaften SCC zu Monat 30 dar, d. h. die Rate des Therapieerfolgs entspricht dem Anteil der Personen mit dauerhafter SCC zu Monat 30. Die Ergebnisse zum Therapieerfolg gemäß Behandlungsergebnis nach 30 Monaten werden nicht separat für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Es wird angemerkt, dass die Kategorie „Heilung“ der vom Prüfpersonal bewerteten Behandlungsergebnisse am Ende der OBR-Behandlung der Definition der dauerhaften SCC bzw. des Therapieerfolgs ähnelt. Auch wenn für eine dauerhafte SCC nicht explizit fünf konsekutive negative Kulturbefunde innerhalb der letzten 12 Monate vorliegen mussten, erscheint es wahrscheinlich, dass, ausgehend von den geplanten regelmäßigen Untersuchungen des Erregerstatus bis Monat 30 (Tabelle 9), für Patientinnen und Patienten mit dauerhafter SCC bis Monat 30  $\geq 5$  negative Kulturbefunde dokumentiert worden sind, sofern nicht fehlende Werte in einem großen Ausmaß aufgetreten sind. Unterschiede zwischen „Dauerhafte SCC“ und „Heilung“ bestehen in der längeren Beobachtungszeit für die Operationalisierung „Dauerhafte SCC“ (30 Monate nach Randomisierung vs. am Ende der OBR-Behandlung [ca. 24 Monate nach Randomisierung]). Zudem ist im Gegensatz zur dauerhaften SCC für eine Heilung nicht definiert, bis wann eine SCC erreicht sein muss und dass kein bestätigter positiver Befund nach dem Erreichen der SCC nach Monat 6 aufgetreten sein darf. Aufgrund der ähnlichen Operationalisierungen sind die Ergebnisse zu „Dauerhafte SCC“ und „Heilung“ gemeinsam zu interpretieren.

## **AWG B: Kinder und Jugendliche mit MDR-TB**

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

In Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung und im SAP der Studie 233 vom 03.07.2019 ist beschrieben, dass das Behandlungsergebnis vom ärztlichen Prüfpersonal 24 Monate nach Verabreichen der ersten Dosis Delamanid erfasst wurde. Die Einschätzung des Behandlungsergebnisses erfolgte zu Studientag 720 (Monat 24) + 2 Monate gemäß WHO-Ergebnisdefinition für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit MDR-TB.

Die Behandlungsergebnisse werden in folgende Kategorien eingeteilt:

- geheilt
- Behandlung abgeschlossen
- gestorben
- Behandlung fehlgeschlagen
- zur Nachbeobachtung verloren
- nicht ausgewertet

Für den Studienbericht wurden die Kategorien des Behandlungsergebnisses nach Altersgruppen deskriptiv dargestellt.

#### *Bewertung*

Die Beschreibung der Operationalisierung weist Lücken auf. Es ist nicht beschrieben, auf welches Dokument der WHO sich die Einteilung der Behandlungsergebnisse bezieht. Somit ist nicht ersichtlich, welche Kriterien zur Bewertung des Endpunkts „Behandlungsergebnis“ notwendig waren und wie diese in Studie 233 erfasst wurden.

#### Patientenrelevanz

Eine Heilung der MDR-TB wird als patientenrelevant erachtet. Da jedoch Unklarheiten in der Operationalisierung des Endpunkts vorliegen, kann nicht abschließend beurteilt werden, ob die Bewertung der Heilung der MDR-TB bei Kindern und Jugendlichen anhand geeigneter Kriterien erfolgte und damit „Heilung“ in der vorliegenden Operationalisierung patientenrelevant ist.

#### Validität

Die Validität des Endpunkts „Heilung“ auf Basis der vom Prüfpersonal bewerteten Behandlungsergebnisse zu Monat 24 können aufgrund der Unklarheiten in der Operationalisierung nicht abschließend bewertet werden. Es wird davon ausgegangen, dass bei Anwendung der von der WHO publizierten Kriterien zur Einschätzung der Heilung bei MDR-TB die Heilung valide erfasst werden kann. Es bleibt jedoch offen, welche Kriterien zur Anwendung kamen und ob diese für Kinder und Jugendliche gleichermaßen angewendet wurden. Insbesondere die paucibaziliäre Form der TB und die Schwierigkeit bei der Abgabe von Sputumproben kann bei Kindern den kulturellen Nachweis der TB und damit auch den Nachweis der Heilung deutlich erschweren.

### **2.3.2.3 Klinische Anzeichen und Symptome**

Der Endpunkt „Klinische Anzeichen und Symptome“ wird in der Nutzenbewertung für das AWG der Erwachsenen mit MDR-TB berücksichtigt.

Für das AWG der Kinder und Jugendlichen mit MDR-TB wird der Endpunkt „Klinische Anzeichen und Symptome“ in der Nutzenbewertung ergänzend berücksichtigt.

#### **AWG A: Erwachsene mit MDR-TB**

##### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Die Veränderung von klinischen Anzeichen und Symptomen wurde in Studie 213 im Studienverlauf erhoben. Dazu wurde durch das Studienpersonal anhand von körperlichen Untersuchungen, Laboruntersuchungen, Röntgenuntersuchungen und Patientenberichten über Beschwerden erfasst, ob bestimmte Anzeichen oder Symptome seit der letzten Visite vorhanden oder nicht vorhanden waren und, wenn sie vorhanden waren, die Häufigkeit (manchmal, oft, immer) und Intensität (mild, moderat, schwer) eingeschätzt.

Folgende Anzeichen oder Symptome sollten bewertet werden:

- Husten
- Hämoptyse
- Dyspnoe
- Brust-/Thoraxschmerz
- Nächtliches Schwitzen

- Gewichtsverlust
- Appetitverlust
- Fiebriges Gefühl

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar. Folgende Unklarheiten bestehen: Es liegen keine Angaben zur konkreten Operationalisierung der Häufigkeitsausprägungen vor. Das Manual für das Prüfpersonal mit den entsprechenden Informationen liegt nicht vor.

Zudem wurde keine Definition für „Gewichtsverlust“ identifiziert.

#### Patientenrelevanz und Validität

Das Auftreten von TB-typischen Symptomen ist patientenrelevant. In Studie 213 wurde zu den entsprechenden Studienvisiten das Vorhandensein der Symptome durch das Studienpersonal erfasst. Trotz der o. g. Unklarheiten wird die Operationalisierung als geeignet angesehen, die klinische Symptomatik zu erfassen und der Endpunkt in der Nutzenbewertung herangezogen.

Eine Ausnahme bildet „Gewichtsverlust“. Neben der fehlenden Definition und unklaren Patientenrelevanz, konnten für diesen Parameter keine Ergebnisse identifiziert werden, sodass „Gewichtsverlust“ nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt wird.

### **AWG B: Kinder und Jugendliche mit MDR-TB**

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Das Vorliegen von klinischen Anzeichen und Symptomen einer TB-Erkrankung wurde in Studie 233 im Studienverlauf durch das Studienpersonal erhoben.

Folgende Anzeichen und Symptome wurden erfasst:

- Husten
- Fieber
- Gewichtsverlust
- Gedeihstörungen
- Hämoptyse
- Dyspnoe
- Thorax-/Brustschmerz
- Nachtschweiß
- Appetitverlust

##### *Bewertung*

Die Beschreibung der Operationalisierung weist Lücken auf. Es ist nicht beschrieben, wie die Erhebung erfolgte, z. B. anhand einer Befragung oder eines Fragebogens und wer Auskunft erteilte. Insbesondere Kinder in jüngerem Alter können die erhobenen Anzeichen und Symptome nicht verlässlich einschätzen und äußern und die Erhebung ist auf Proxy-Angaben angewiesen.

Darüber hinaus ist unklar, auf welchen Zeitraum und welche Schwere sich die Anzeichen und Symptome beziehen und ob es sich hierbei um neu aufgetretene Symptome oder bereits seit längerem bestehende handelt. Die Items „Gewichtsverlust“ und „Gedeihstörungen“ sind nicht näher definiert. Der Bezugszeitraum sowie die Kriterien des Gewichtsverlusts und der Gedeihstörungen fehlen. In der Regel erfolgt bei Heranwachsenden zur Beurteilung der Veränderung des Körpergewichts der Bezug

auf eine Referenzpopulation in Form von geschlechtsspezifischen Gewichtskurven. Ein solches Vorgehen ist in den Studienunterlagen nicht beschrieben.

#### Patientenrelevanz

Anzeichen und Symptome einer TB sind patientenrelevant.

#### Validität

Die Validität der Erhebung kann aufgrund der Unklarheiten in der Erhebung und der Definition der Anzeichen und Symptome nicht abschließend beurteilt werden. Aufgrund der fehlenden Definition des Gewichtsverlusts und der Gedeihstörungen kann nicht beurteilt werden, ob diese Symptome ggf. gleiche oder sehr ähnliche Konstrukte abbilden.

### **2.3.3 Lebensqualität**

Es wurden keine Endpunkte der Kategorie „Lebensqualität“ erhoben.

### **2.3.4 Sicherheit**

#### **2.3.4.1 Unerwünschte Ereignisse**

„Unerwünschte Ereignisse“ werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### **AWG A: Erwachsene mit MDR-TB**

##### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war in Studie 213 definiert als jedes neu aufgetretene medizinische Ereignis oder jede Verschlechterung eines bestehenden Zustands, unabhängig ob das Ereignis gemäß Prüfpersonal in ursächlicher Beziehung zur Studienmedikation steht oder nicht. UE wurden ab Screening-Periode bis Studienende erhoben und solange nachverfolgt, bis sie abgeklungen (Normalisierung oder Erreichen des Baseline-Status) oder stabilisiert waren oder erklärt werden konnten.

UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 19.0, kodiert. Der Schweregrad der UE wurde in 3 Kategorien unterschieden:

- Mild: Diskomfort festgestellt, aber keine Unterbrechung der Aktivitäten des täglichen Lebens.
- Moderat: Diskomfort ausreichend, um die Aktivitäten des täglichen Lebens zu beeinflussen.
- Schwer: Beeinträchtigung mit Unfähigkeit zu arbeiten oder die normalen Aktivitäten des täglichen Lebens durchzuführen

Als schwerwiegende UE (SUE) wurden alle UE bewertet, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- Tödlich,
- lebensbedrohlich,
- zu andauernder oder signifikanter Behinderung führend,
- einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderlich (Hospitalisierungen aufgrund protokollgemäßer Studiendurchführung, Routine-Gesundheitsuntersuchungen zu Baseline oder vor Studienbeginn geplante Hospitalisierungen werden nicht als SUE gewertet),
- eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend,
- medizinisch signifikant oder eine Intervention erforderlich, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.

Es wurden die unter Behandlung aufgetretene UE (Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE)) ausgewertet. TEAE umfassen Ereignisse, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments aufgetreten sind und Ereignisse, die von Baseline fortbestanden und sich verschlimmerten, schwerwiegend waren, im Zusammenhang mit dem Arzneimittel standen oder zum Tod bzw. Absetzen, Unterbrechen oder Reduzieren des Arzneimittels führten.

Es wurden keine UE von besonderem Interesse definiert und ausgewertet.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz und Validität

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse ist patientenrelevant. Die Erhebung der UE wird als valide bewertet. Die Ergebnisse werden in der Nutzenbewertung herangezogen. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE zum Teil auch krankheitsbedingte Ereignisse abbilden. Informationen zu Systemorganklasse und Preferred Term der Ereignisse sowie Angaben zu schweren und schwerwiegenden Ereignissen liegen nur für TEAE vor. UE, die zwischen Studieneinschluss und Beginn der Studienmedikation auftraten, wurden dabei nicht in der Analyse berücksichtigt.

#### **AWG B: Erwachsene mit MDR-TB**

##### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Ein UE war in Studie 233 definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einer Patientin oder einem Patienten in einer klinischen Studie, das nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen musste. Ein UE konnte daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. eines anormalen Laborergebnisses), Symptom oder eine Krankheit sein, das/die zeitlich mit der Teilnahme an der klinischen Studie im Zusammenhang stand, unabhängig davon, ob diese als kausal in Verbindung mit dem Arzneimittel stehend bewertet wurden.

Bei jedem abweichenden Laborergebnis musste das Prüfpersonal feststellen, ob es sich um eine klinisch bedeutsame Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für diese einzelne Person handelt. Stellt das Prüfpersonal fest, dass dieser Laborwert eine klinisch signifikante anormale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für die betreffende Person darstellt, wurde das Ereignis als UE betrachtet.

UE wurden in Studie 233 ab der ersten Verabreichung von Delamanid bis Tag 365 ( $\pm 5$  Tage) für die einzelne Patientin / den einzelnen Patienten erhoben. Zur Vermeidung von Verzerrung wurde bei jeder Studienvisite die offene Frage zum allgemeinen Wohlbefinden der Studienteilnehmenden gestellt, um UE umfassend zu erfassen.

UE wurden gemäß MedDRA, Version 18.0 oder eine spätere Version, kodiert.

Der Schweregrad der UE wurde auf einer 3-Punkte-Skala eingestuft und gemäß den Angaben im eCRF dokumentiert. Die Intensität eines UE war wie folgt definiert:

- Mild: Unbehagen, aber keine Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten.
- Moderat: Beschwerden, die ausreichen, um normale tägliche Aktivitäten einzuschränken oder zu beeinträchtigen.
- Schwer: Unfähigkeit zu arbeiten oder normale tägliche Aktivitäten auszuführen.

Ein SUE umfasste jedes Ereignis, das zu einem der folgenden Ergebnisse führte:

- Tod.
- Lebensbedrohlicher Zustand, d. h. die Person war nach Ansicht des Prüfpersonals in unmittelbarer Gefahr des Todes durch das eingetretene Ereignis. Nicht dazu gehört ein Ereignis, das, wenn es in einer schwereren Form aufgetreten wäre, zum Tod hätte führen können.
- Anhaltende oder erhebliche Unfähigkeit oder erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen.
- Notwendigkeit eines stationären Krankenhausaufenthalts oder Verlängerung des Krankenhausaufenthalts. Die folgenden Krankenhausaufenthalte, einschließlich solcher zu sozialen Zwecken, wurden nicht als UE gewertet:
  - Besuch der Notaufnahme oder einer anderen Krankenhausabteilung < 24 Stunden, welcher nicht zu einer stationären Aufnahme führte (ausgenommen waren "wichtige medizinische Ereignisse" oder lebensbedrohliche Ereignisse).
  - Krankenhausaufenthalte, wie im Prüfplan beschrieben, die Teil der klinischen Studie waren.
  - Routineuntersuchung des Gesundheitszustands, die eine Aufnahme zum Zweck der Bestandsaufnahme/Trendbestimmung des Gesundheitszustands erforderten.
  - Medizinisch-chirurgische Einweisung zum Zwecke elektiver Therapien oder Eingriffe, die vor der Teilnahme an der Studie geplant waren.
  - Krankenseinweisung(en) aufgrund eines anderen Lebensumstands, die keinen Einfluss auf den Gesundheitszustand hatte/n und keinen medizinischen/chirurgischen Eingriff erforderte/n (z. B. Wohnungsmangel, wirtschaftliche Unzulänglichkeit, Entlastung der Pflegeperson, familiäre Umstände, administrative Gründe), d. h. aus sozialen Gründen.
  - Krankenhausaufenthalt aufgrund einer unzumutbaren Entfernung zwischen dem Wohnort der Testperson und dem Prüfzentrum.
- Kongenitale Anomalie/Geburtsfehler.
- Andere medizinisch bedeutsame Ereignisse, die, nach angemessener medizinischer Abwägung, die Testperson gefährden können und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff zur Verhinderung eines der oben genannten Ergebnisse erfordern; z. B. allergischer Bronchospasmus, der eine intensive Behandlung in einer Notaufnahme oder zu Hause erfordert, Blutdyskrasien oder Krämpfe, die nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führen, oder die Entwicklung von Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch.

Im Studienbericht wurden die unter Behandlung aufgetretenen UE (TEAE) ausgewertet. TEAE umfassen Ereignisse, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments aufgetreten sind und Ereignisse, die von Baseline fortbestanden und sich verschlimmerten, schwerwiegend waren, im Zusammenhang mit dem Arzneimittel standen oder zum Tod bzw. Absetzen, Unterbrechen oder Reduzieren des Arzneimittels führten.

Es wurden keine UE von besonderem Interesse definiert und ausgewertet.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse ist patientenrelevant.

### Validität

UE wurden ab Beginn der Studienmedikation erhoben und werden im Studienbericht als TEAE bezeichnet. UE, die zwischen Studieneinschluss und Beginn der Studienmedikation auftraten, wurden nicht erfasst. Die vollumfängliche Darstellung und Analyse aller während der Studie aufgetretenen UE ist daher nicht möglich. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE zum Teil auch krankheitsbedingte Ereignisse abbilden.

Des Weiteren handelt es sich bei den Patientinnen und Patienten um Personen, die bereits mit Delamanid in Studie 232 vorbehandelt sind. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bereits UE während der Behandlung mit Delamanid in Studie 232 auftraten, die bis Beginn der Studie 233 fortbestanden und somit nicht als UE abgebildet werden können. Eine Rückbildung von UE zwischen Beendigung von Delamanid in Studie 232 und Beginn der Studie 233 ist jedoch ebenfalls möglich, da dazwischen ein Zeitraum von mindestens 14 + 3 Tagen lag. Vor dem Hintergrund kann nicht ausgeschlossen werden, dass UE, die aufgrund der Einnahme von Delamanid auftreten und über einen Zeitraum von mehr als 17 Tagen fortbestehen, in der Studie 233 nicht erfasst werden.

### 2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studien 213 und 233 findet sich in Tabelle 9 bzw. Tabelle 10.

Tabelle 9: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in Studie 213

Studienvisite \ Endpunkt	Gesamt- mortalität	SCC (MGIT- Kultur)	Heilung	Klinische Anzeichen u. Symptome	Uner- wünschte Ereignisse
Screening (Tag -21 bis -2)	x	-		x	x
Baseline (Tag -1 bis 1)	x	x		-	x
<b>Delamanid-Behandlungsperiode</b>					
Woche 1, 2, 3, 4, 5, 6 und 7	x	x		-	x
Woche 8	x	x		x	x
Woche 9, 10, 11 und 12	x	x		-	x
Woche 14 und 16	x	x		-	x
Woche 18	x	x		x	x
Woche 20, 22 und 24	x	x		-	x
Woche 26	x	x		x	x
<b>OBR-Weiterbehandlungsperiode bzw. Post-Treatment-Follow-up</b>					
Monat 7 und 8	x	x		-	x
Monat 9	x	x		x	x
Monat 10 und 11	x	x		-	x
Monat 12	x	x		x	x
Monat 15	x	x		-	x
Monat 18	x	x		x	x
Monat 21 <sup>1)</sup>	x	x		x <sup>2)</sup>	x
Monat 24 <sup>1)</sup>	x	x	x	x <sup>2)</sup>	x
Monat 27 <sup>3)</sup>	x	x		-	x
Monat 30 <sup>3)</sup>	x	x		-	x

<sup>1)</sup> Je nach Dauer der individuellen OBR entsprach diese Visite einer Visite während der OBR-Behandlung oder einer Visite während des Follow-up.

<sup>2)</sup> Nur bei Personen, die noch unter OBR-Behandlung waren.

<sup>3)</sup> Visite im Follow-up.

Abkürzungen: MGIT: Mycobacteria Growth Indicator Tube; OBR: Optimized Background Treatment Regimen; SCC: Sputumkultur-konversion.

Tabelle 10: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in Studie 233

Studienvisite Endpunkt	Screening	BL	Behandlungsphase											Nachbehandlungsphase					Fup-Phase	
		W 0	W 2	W 4	W 6	W 8	W 10	W 12	W 14	W 18	W 22	W 26	EoT	W 27	W 28	W 29	W 30	W 34	W 52	M 24
Todesfälle		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	(x <sup>1)</sup> )
Heilung																				x
Klinische Anzeichen und Symptome	x <sup>2)</sup>	x		x		x		x		x	x	x						x	x	x
Unerwünschte Ereignisse		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	

<sup>1)</sup> Erhebung des Überlebensstatus im Rahmen des Endpunkts „Behandlungsergebnis“.

<sup>2)</sup> Informationen stammen von Screening-Visite der Studie 232.

Abkürzungen: BL: Baseline; EoT: End of Treatment; Fup: Follow-up; M: Monat; W: Woche.

## 2.4 Statistische Methoden

### 2.4.1 Studie 213

Die Studie 213 ist eine randomisiert kontrollierte Überlegenheitsstudie zum Nachweis der Wirksamkeit vom Delamanid gegenüber Placebo in Kombination mit einer OBR-Behandlung.

Basierend auf dem primären Endpunkt „Verteilung der Zeit bis zum Auftreten der SCC während der ersten 6 Monate“ und einer 2:1-Randomisierung wurde als notwendige Fallzahl 200 Personen im Delamanid-Arm und 100 im Kontroll-Arm definiert.

Die Randomisierung erfolgte in drei Strata, basierend auf dem Risiko für das Nicht-Erreichen einer SCC zu Monat 6:

- Stratum 1: Hohes Risiko: HIV-positiv
- Stratum 2: Hohes Risiko: HIV-negativ und bilaterale Kavernen
- Stratum 3: Niedriges Risiko: HIV-negativ und keine oder unilaterale Kavernen

Aufgrund der erwarteten geringen Anzahl an Personen in Stratum 1 und der Rekrutierung der HIV-Infizierten in nur einer Region, wurden Stratum 1 und 2 zum Stratum „Hohes Risiko für eine verzögerte SCC“ zusammengefasst. Gemäß SAP waren für einen Großteil der Endpunkte zur Wirksamkeit die Analysen stratifiziert nach dem Risiko für eine verzögerte SCC (hohes bzw. niedriges Risiko) geplant.

### Relevante Analysepopulationen

Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle randomisierten Patientinnen und Patienten.

modified Intention-to-Treat (mITT)-Population: Alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die folgende Kriterien erfüllten:

1. *M. tuberculosis*-positive Kultur gemäß MGIT basierend auf Sputumproben, die an Tag -1 oder 1 gesammelt wurden.
2. Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin basierend auf Sputumproben, die an Tag -1 oder 1 gesammelt wurden.

Safety-Population: Alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig davon, ob Protokollabweichungen bzw. -verletzungen aufgetreten sind.

Das Datenset der mITT-Population wurde vom pU als primäres Datenset für die Wirksamkeitsanalysen in der Studie herangezogen. Zusätzlich wurden Analysen der ITT-Population durchgeführt, um die Konsistenz der Ergebnisse in den verschiedenen Analysepopulationen bestätigen zu können.

Für die Nutzenbewertung wird für die Wirksamkeitsanalysen primär die ITT-Population herangezogen. Analysen in der mITT-Population, die Patientinnen und Patienten mit einer zu Baseline bestätigten MDR-TB umfasst, werden ergänzend im Sinne einer Sensitivitätsanalyse abgebildet.

Analysen zu Nebenwirkungen wurden mit dem Datenset der Safety-Population durchgeführt.

### **Datenschnitte**

Für die Nutzenbewertung werden die Auswertungen zum Ende der Studie 213 am 04.07.2016 herangezogen.

### **Analysen der in der Nutzenbewertung berücksichtigten bzw. ergänzend dargestellten Endpunkte**

#### Gesamtmortalität

Gemäß SAP wurde die Gesamtmortalität binär ausgewertet und die Sterberate zwischen den Behandlungsgruppen anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests in der ITT-Population verglichen und das relative Risiko mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI) geschätzt. Ausgehend von dem gewählten Test wird vermutet, dass eine stratifizierte Analyse durchgeführt wurde. Jedoch liegen dazu keine weiteren Angaben in den Studienunterlagen vor. Somit ist unklar, welche Stratifizierungsvariablen bzw. ob die Randomisierungsstrata in der Analyse verwendet wurden.

Für den Studienbericht wurde post hoc das Hazard Ratio für Versterben basierend auf einem Proportional-Hazard (PH)-Modell geschätzt, wobei Personen mit unbekanntem Überlebensstatus zu Monat 30 zu diesem Zeitpunkt zensiert werden sollten. Der berechnete p-Wert basiert auf einem Chi-Quadrat-Test aus dem PH-Modell. Angaben zu den Zensierungen und der medianen Zeit bis zum Ereignis konnten nicht identifiziert werden. Kaplan-Meier-Kurven liegen nicht vor.

Für die Nutzenbewertung wird das prädefinierte relative Risiko abgebildet. Unter Berücksichtigung der Ereignisraten von circa 5 % wird trotz der Unklarheiten hinsichtlich der stratifizierten Analyse die vorgelegte statistische Analyse in der Nutzenbewertung herangezogen. Aufgrund der unvollständigen Informationen zur Ereigniszeitanalyse liefert das Hazard Ratio keinen Mehrwert für die Nutzenbewertung und wird daher nicht berücksichtigt.

Eine Auswertung in der mITT-Population liegt nicht vor.

#### Dauerhafte SCC

Die Zeit bis zur dauerhaften SCC wurde post hoc für den Studienbericht basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell für die Strata der Hoch-Risiko- und Niedrig-Risiko-Population sowie für die Gesamtpopulation geschätzt. P-Werte basierend auf einem Wald-Test wurden berechnet, wobei sich der p-Wert für die Gesamtpopulation auf ein nach Risiko-Kategorie stratifiziertes Cox-Modell bezieht. Auswertungen wurden für die ITT- und mITT-Population durchgeführt.

Gemäß SAP war eine binäre Auswertung anhand eines nach Risiko-Kategorie stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests und die Schätzung des relativen Risikos mit 95%-KI für die beiden Risiko-Strata und der Gesamtpopulation geplant.

Da die Operationalisierung der dauerhaften SCC als Annäherung an das Konstrukt der Dauer der Isolation ergänzend in der Nutzenbewertung abgebildet werden soll, stellt die Ereigniszeitanalyse „Zeit bis zur dauerhaften SCC“ die relevante Analyse für die Nutzenbewertung dar.

### Heilung

Der Anteil der Personen mit einer Heilung gemäß des vom Prüfpersonal bewerteten Behandlungsergebnisses am Ende der OBR-Behandlung wurde zwischen den Studienarmen anhand des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests in der ITT- und mITT-Population verglichen und das relative Risiko mit dem 95%-KI geschätzt. Aufgrund des verwendeten Tests wird vermutet, dass es sich um eine stratifizierte Analyse handelt. Aufgrund fehlender Informationen ist unklar, welche Stratifizierungsvariablen bzw. ob die Randomisierungsstrata in der Analyse verwendet wurden.

### Klinische Anzeichen und Symptome

Die Daten zu klinischen Anzeichen und Symptomen wurden gemäß SAP für jede Studienvsiste deskriptiv als Häufigkeiten pro Gruppe ausgewertet. Die deskriptive Darstellung bezieht sich auf die ITT-Population. Eine statistische Auswertung war nicht geplant.

### Unerwünschte Ereignisse

Die Daten zu UE wurden gemäß SAP deskriptiv als Häufigkeiten pro Gruppe ausgewertet. Für Modul 4 des Dossiers des pU wurden für die Gesamtraten zusätzlich das relative Risiko mit dem 95%-KI geschätzt und der p-Wert für den Behandlungsvergleich unter Verwendung des zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel-Tests berechnet. Basierend auf dem gewählten Test wird vermutet, dass es sich um eine stratifizierte Analyse handelt. Aufgrund fehlender Angaben ist unklar, ob die Randomisierungsstrata in der Analyse verwendet wurden.

### **Subgruppenanalysen**

Subgruppenanalysen wurden für das Dossier des pU nicht durchgeführt. Für die im SAP geplanten Subgruppenanalysen (siehe Tabelle 2) wurden keine Interaktionstest identifiziert, sodass diese Analysen nicht herangezogen werden.

## 2.4.2 Studie 233

Der SAP liegt in der finalen Form mit dem Erstellungsdatum 03.07.2019 vor. Alle Protokolländerungen wurden im SAP berücksichtigt. Änderungen oder Amendments des SAP wurden in den Studienunterlagen nicht aufgeführt und es wird davon ausgegangen, dass keine Änderungen des SAP erfolgten.

Es wurde keine Fallzahlplanung oder Formulierung von Studienhypothesen vorgenommen.

### Analysepopulationen

Wirksamkeitspopulation: Alle Patientinnen und Patienten, für die mindestens ein Wirksamkeitsendpunkt verfügbar ist. Die Wirksamkeitsendpunkte sind wie folgt definiert:

- Ergebnis der Röntgenaufnahme des Brustkorbs;
- vom Prüfer beurteilte klinische Anzeichen und Symptome der Tuberkulose;
- mikrobiologische Beurteilung des Sputums;
- auswertbare Veränderung des Körpergewichts oder der Körpergröße im Behandlungszeitraum gegenüber dem Ausgangswert.

Sicherheitspopulation: Alle Patientinnen und Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation der Studie 233 erhalten haben, unabhängig von jeglichen Protokollabweichungen und -verletzungen.

### Datenschnitte

Die Studie 233 ist abgeschlossen und es liegt die finale Analyse vor. Die Ergebnisse der finalen Analyse werden zur Nutzenbewertung in der pädiatrischen Population herangezogen.

### Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Darstellungen der Personencharakteristika und Auswertungen der Endpunkte erfolgten deskriptiv.

### Fehlende Werte und Daten-Imputation

Alle Auswertungen wurden anhand der beobachteten Daten vorgenommen und fehlende Werte wurden nicht ersetzt.

### Einschätzung der statistischen Auswertungen

Alle Darstellungen und Auswertungen erfolgten wie im SAP spezifiziert.

## 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

### 2.5.1 Studie 213

Tabelle 11: Verzerrungspotential der Studie 213

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
Studie 213	Ja <sup>1)</sup>	Ja <sup>2)</sup>	Ja <sup>3)</sup>	Ja <sup>3)</sup>	Nein	Ja <sup>4)</sup>	Niedrig

<sup>1)</sup> Zentrale Randomisierung basierend auf einer a priori erstellten Randomisierungsliste für die drei definierten Strata. Angaben zum Verfahren liegen nicht vor.

<sup>2)</sup> Zuteilung zur Behandlungsgruppe mittels interaktivem Web-/Voice-Response-System.

<sup>3)</sup> Doppelblindes Studiendesign: Die Studienmedikationen waren hinsichtlich des Aussehens und der Verabreichung identisch. Die Studienteilnehmenden und das Studienpersonal waren bezüglich der Studienmedikation bis Studienende verblindet.

<sup>4)</sup> Bei nicht allen randomisierten Personen (ITT-Population) konnte zu Baseline der Nachweis für eine MDR-TB mittels Flüssigkultur erbracht werden: Nur bei circa zwei Drittel der Personen in beiden Studienarmen der ITT-Population konnte zu Baseline die MDR-TB in Form einer *M. tuberculosis*-positiven Kultur gemäß MGIT an Tag -1 oder 1 und eines Nachweises einer Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin bestätigt werden. Diese Patientinnen und Patienten bilden die mITT-Population. Je nach Endpunkt wurden Auswertungen sowohl für die ITT- als auch die mITT-Population durchgeführt. Für die Nutzenbewertung werden Analysen in der mITT-Population ergänzend zur ITT-Population zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse herangezogen. Bei dem Ausschlussgrund aus der ITT-Population handelt sich um einen objektiven Parameter, deren Informationen zum Zeitpunkt der Randomisierung noch nicht vorlagen. Eine Ungleichverteilung von nicht gemessenen bzw. unbekanntem Confoundern zwischen den Behandlungsgruppen der mITT-Population kann nicht ausgeschlossen werden. Es zeigten sich in der mITT-Population bezüglich der Resistenz gegenüber Fluorchinolone geringe Unterschiede zwischen den Gruppen (12 vs. 6 %) (Tabelle 14). Auf Studienebene ergibt sich daraus kein erhöhtes Verzerrungspotential.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; mITT: modified Intention to Treat; MGIT: Mycobacteria Growth Indicator Tube;

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 12 dargestellt.

**Tabelle 12: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie 213**

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtmortalität	Ja	Ja <sup>1)</sup>	Nein	Nein <sup>2)3)</sup>	Niedrig
Zeit bis zur dauerhaften SCC	Ja	Ja <sup>4)</sup>	Nein	Unklar <sup>5)</sup>	Unklar
Heilung	Ja	Ja <sup>4)</sup>	Nein	Nein <sup>6)</sup>	Niedrig
Klinische Anzeichen und Symptome	Ja	Ja <sup>1)7)</sup>	Nein	Nein	Niedrig
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja <sup>8)</sup>	Nein	Ja <sup>9)10)</sup>	Unklar

<sup>1)</sup> Auswertung in der ITT-Population. Der Anteil von Personen mit unbekanntem Überlebensstatus war sehr gering (n = 1 im Delamanid-Arm).

<sup>2)</sup> Es wurde die präspezifizierte binäre Auswertung mit Schätzung des relativen Risikos für die Nutzenbewertung herangezogen. Allerdings liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer in den Gruppen vor, sodass eine Unsicherheit hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Beobachtungszeiten besteht. Basierend auf den Informationen zum Patientenfluss (Abbruchraten während der 6-monatigen Delamanid-/Placebo-Behandlung und Gesamtstudienabbruchrate) liegen keine Hinweise auf Unterschiede in den Beobachtungszeiten vor. Das relative Risiko zeigte sich zudem konsistent mit dem Hazard Ratio (Daten nicht in der Nutzenbewertung abgebildet).

<sup>3)</sup> Aufgrund fehlender Informationen bestehen Unklarheiten, ob die Randomisierungsstrata in der Analyse berücksichtigt wurden. Die Auswirkungen einer möglichen fehlenden Berücksichtigung der Randomisierungsstrata wird jedoch als gering bewertet. Es sind nur wenige Ereignisse aufgetreten.

<sup>4)</sup> Auswertungen in der ITT- und mITT-Population. Für die Sensitivitätsanalysen in der mITT-Population kann eine Ungleichverteilung von nicht gemessenen bzw. unbekanntem Confoundern zwischen den Behandlungsgruppen der mITT-Population nicht ausgeschlossen werden (siehe Fußnote 4 auf Studienebene). Das Risiko für eine Verzerrung des Effekts in der mITT-Population wird jedoch als gering bewertet.

<sup>5)</sup> Es liegen keine Angaben zu den Zensierungsgründen für die Beurteilung des Risikos für informative Zensierung vor, aber der Anteil an Zensierungen ist zwischen den Gruppen sowohl für die ITT- als auch die mITT-Population vergleichbar. Unterschiede im Anteil des Studienabbruchs zwischen den Gruppen wurden nicht identifiziert.

<sup>6)</sup> Aufgrund fehlender Informationen bestehen Unklarheiten, ob die Randomisierungsstrata in der Analyse berücksichtigt wurden. Die Auswirkungen einer möglichen fehlenden Berücksichtigung der Randomisierungsstrata auf das Verzerrungspotential wird als gering bewertet. Aufgrund der Ergebnisse der nach Randomisierungsstrata stratifizierten Analyse zum Therapieerfolg (Daten nicht in der Nutzenbewertung abgebildet) ist nicht davon auszugehen, dass in der dargestellten Analyse zur Heilung ein erhöhtes Verzerrungspotential entsteht: „Therapieerfolg“ und „Heilung“ weisen sehr ähnliche Operationalisierungen und Ereignisraten auf. In der stratifizierten Analyse zum Therapieerfolg zeigten sich zwischen den Strata keine Unterschiede. Das Ergebnis der stratifizierten Analyse zum Therapieerfolg ist mit der Analyse zur Heilung vergleichbar.

<sup>7)</sup> Anteil von fehlenden Werten in der Auswertung zu den Studienvisiten Screening bis Monat 18 ist gering bis moderat. Daten zu Studienvisiten nach Monat 18 wurden aufgrund des geringen Anteils der Personen in der Auswertung (< 70 % in mindestens einem Studienarm) nicht berücksichtigt.

<sup>8)</sup> Auswertung in der Safety-Population.

<sup>9)</sup> Aufgrund fehlender Angaben bestehen Unklarheiten, ob die Randomisierungsstrata in der Analyse berücksichtigt wurden.

<sup>10)</sup> Binäre Analyse mit Schätzung des relativen Risikos. Es liegen keine Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für die UE in den Gruppen bzw. als Annäherung Angaben zur Behandlungsdauer mit OBR vor, sodass eine Unsicherheit hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Beobachtungszeiten besteht. Aus den Informationen zur medianen Behandlungsdauer mit Delamanid/Placebo, den Abbruchraten während der 6-monatigen Delamanid-/Placebo-Behandlung und Gesamtstudienabbruchrate ergeben sich keine Hinweise auf Unterschiede in der Beobachtungszeit.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; mITT: modified Intention to Treat; OBR: Optimized Background Treatment Regimen; SCC: Sputumkulturkonversion; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## 2.5.2 Studie 233

Das Verzerrungspotential der Studie 233 wird aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch bewertet.

### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

#### 3.1 AWG A: Ergebnisse der Studie 213

Die Ergebnisse zur Nutzenbewertung im AWG der Erwachsenen mit MDR-TB beziehen sich auf die finale Analyse der Studie 213 zum Studienende am 04.07.2016.

##### 3.1.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Informationen zum Patientenfluss der Studie 213 sind in Tabelle 13 abgebildet. Bezogen auf die ITT-Population wurde nur bei 66,3 % der Personen im Delamanid-Arm und 59,4 % im Placebo-Arm zu Baseline die MDR-TB mit einer *M.tuberculosis*-positiven Kultur gemäß MGIT an Tag -1 oder 1 und einem Nachweis einer Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin bestätigt. Diese Patientinnen und Patienten bildeten die mITT-Population, deren Daten ergänzend in der Nutzenbewertung abgebildet werden.

Tabelle 13: Allgemeine Angaben zur Studie 213

<b>Studie 213 Allgemeine Angaben</b>	<b>Delamanid plus OBR n (%)</b>	<b>Placebo plus OBR n (%)</b>
Gescreent	k. A.	k. A.
Randomisiert (ITT-Population)	341 (100)	170 (100)
Randomisiert und behandelt (Safety-Population)	341 (100)	170 (100)
<i>M.tuberculosis</i> -positiv gemäß MGIT an Tag -1 oder 1 und resistent gegenüber Isoniazid und Rifampicin (mITT-Population)	226 (66,3)	101 (59,4)
Studie abgeschlossen	288 (84,5)	142 (83,5)
Studie abgebrochen Abbruchgrund:	53 (15,5)	28 (16,5)
UE	15 (4,4)	7 (4,1)
Lost to Follow-up	2 (0,6)	1 (0,6)
Protokolldefinierter Abbruchgrund	3 (0,9)	2 (1,2)
Entscheidung des Prüfpersonals	7 (2,1)	7 (4,1)
Rückzug der Einverständniserklärung	26 (7,6)	11 (6,5)
6-monatige Behandlung mit der Studienmedikation abgeschlossen <sup>1)</sup>	297 (87,1)	146 (85,9)
Studie abgeschlossen	274 (80,4)	134 (78,8)
Studie abgebrochen	23 (6,7)	12 (7,1)
6-monatige Behandlung mit der Studienmedikation nicht abgeschlossen	44 (12,9)	24 (14,1)
Studie abgeschlossen	14 (4,1)	8 (4,7)
Studie abgebrochen	30 (8,8)	16 (9,4)
<b>Angaben zum Patientenfluss bezogen auf mITT-Population</b>	<b>N = 226</b>	<b>N = 101</b>
Behandelt	226 (100)	101 (100)
Studie abgeschlossen	193 (85,4)	86 (85,1)
Studie abgebrochen Abbruchgrund	33 (14,6)	15 (14,9)
UE	10 (4,4)	4 (4,0)
Lost to Follow-up	1 (0,4)	1 (1,0)
Protokolldefinierter Abbruchgrund	2 (0,9)	1 (1,0)
Entscheidung des Prüfpersonals	3 (1,3)	4 (4,0)
Rückzug der Einverständniserklärung	17 (7,5)	5 (5,0)

<b>Studie 213 Allgemeine Angaben</b>	<b>Delamanid plus OBR <i>n (%)</i></b>	<b>Placebo plus OBR <i>n (%)</i></b>
6-monatige Behandlung mit der Studienmedikation abgeschlossen <sup>1)</sup>	201 (88,9)	87 (86,1)
Studie abgeschlossen	186 (82,3)	81 (80,2)
Studie abgebrochen	15 (6,6)	6 (5,9)
6-monatige Behandlung mit der Studienmedikation nicht abgeschlossen	25 (11,1)	14 (13,9)
Studie abgeschlossen	7 (3,1)	5 (5,0)
Studie abgebrochen	18 (8,0)	9 (8,9)
Angaben zur Beobachtungsdauer	k. A.	k. A.

<sup>1)</sup> „6-monatige Behandlung mit der Studienmedikation abgeschlossen“ war definiert als abgeschlossene Visite zu Monat 6 und Einnahme von mindestens 80 % der verordneten Dosen der Studienmedikation.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; MGIT: Mycobacteria Growth Indicator Tube; mITT: modified Intention to Treat; OBR: Optimized Background Treatment Regimen; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie 213

Studie 213 Charakterisierung der Studienpopulation	ITT-Population Studie 213		mITT-Population der Studie 213	
	Delamanid plus OBR N = 341	Placebo plus OBR N = 170	Delamanid plus OBR N = 226	Placebo plus OBR N = 101
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	34,3 (12,1) 32,0 (18,0; 64,0)	34,4 (12,2) 31,0 (18,0; 68,0)	33,6 (11,7) 32,0 (18,0; 64,0)	33,4 (12,0) 31,0 (18,0; 68,0)
<i>Altersgruppe (Jahre)</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	243 (71,3) 98 (28,7)	125 (73,5) 45 (26,5)	162 (71,7) 64 (28,3)	76 (75,2) 25 (24,8)
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	20,6 (3,3) 20,0 (15,2; 41,9)	20,7 (3,1) 20,6 (15,7; 32,8)	20,4 (3,1) 20,0 (15,2; 36,0)	20,3 (3,0) 20,6 (15,7; 30,4)
<i>Region, n (%)</i> Südostasien (Philippinen) Europa <sup>1)</sup> Südamerika (Peru) Afrika (Südafrika)	85 (24,9) 85 (24,9) 103 (30,2) 68 (19,9)	42 (24,7) 41 (24,1) 54 (31,8) 33 (19,4)	64 (28,3) 57 (25,2) 80 (35,4) 25 (11,1)	30 (29,7) 23 (22,8) 35 (34,7) 13 (12,9)
<i>Randomisierungsstrata, n (%)</i> HIV-positiv HIV-negativ und bilaterale Kavernen HIV-negativ mit unilateralen oder keinen Kavernen	32 (9,4) 64 (18,8) 245 (71,8)	16 (9,4) 32 (18,8) 122 (71,8)	12 (5,3) 46 (20,4) 168 (74,3)	6 (5,9) 19 (18,8) 76 (75,2)
<i>Vorhandensein bilateraler Kavernen, n (%)</i> Ja Nein	k. A.	k. A.	51 (22,6) 175 (77,4)	21 (20,8) 80 (79,2)
<i>Erfüllen des Einschlusskriteriums MDR-TB, n (%)</i> <i>M. tuberculosis</i> -positiv gemäß MGIT an Tag -1 oder Tag 1 Resistent gegenüber Isoniazid und Rifampicin Andere (sensitiv oder fehlende Werte) Nicht <i>M. tuberculosis</i> -positiv gemäß MGIT an Tag -1 oder Tag1	253 (74,2) 226 (66,3) 27 (7,9) 88 (25,8)	113 (66,5) 101 (59,4) 12 (7,1) 57 (33,5)	226 (100) 226 (100) 0 0	101 (100) 101 (100) 0 0

Studie 213 Charakterisierung der Studienpopulation	ITT-Population Studie 213		mITT-Population der Studie 213	
	Delamanid plus OBR N = 341	Placebo plus OBR N = 170	Delamanid plus OBR N = 226	Placebo plus OBR N = 101
<i>Resistenzstatus zu Baseline, n (%)</i>				
MDR			177 (78,3)	79 (78,2)
pre-XDR <sup>2)</sup>	(Keine aggregierten Daten vorhanden)	(Keine aggregierten Daten vorhanden)	39 (17,3)	20 (19,8)
pre-XDR (I)			23 (10,2)	16 (15,8)
pre-XDR (Q)			16 (7,1)	4 (4,0)
XDR <sup>3)</sup>			10 (4,4)	2 (2,0)
<i>Empfindlichkeit gegenüber Fluorchinolone, Injectables, Pyrazinamid und Ethambutol</i>				
<u>Fluorchinolone</u>				
• Jegliche Fluorchinolone				
Sensitiv	225 (66,0)	112 (65,9)	199 (88,1)	95 (94,1)
Resistent	28 (8,2)	6 (3,5)	26 (11,5)	6 (5,9)
Keine Daten	88 (25,8)	52 (30,6)	1 (0,4)	0
• Moxifloxacin				
Sensitiv	108 (31,7)	52 (30,6)	85 (37,6)	41 (40,6)
Resistent	13 (3,8)	5 (2,9)	12 (5,3)	5 (5,0)
Keine Daten	220 (64,5)	113 (66,5)	129 (57,1)	55 (54,5)
• Gatifloxacin				
Sensitiv	0	0	0	0
Resistent	0	0	0	0
Keine Daten	341 (100)	170 (100)	226 (100)	101 (100)
• Levofloxacin				
Sensitiv	203 (59,5)	102 (60,0)	180 (79,6)	86 (85,1)
Resistent	13 (3,8)	2 (1,2)	12 (5,3)	2 (2,0)
Keine Daten	125 (36,7)	66 (38,8)	34 (15,0)	13 (12,9)
• Ofloxacin				
Sensitiv	124 (36,4)	65 (38,2)	101 (44,7)	54 (53,5)
Resistent	22 (6,5)	2 (1,2)	20 (8,8)	2 (2,0)
Keine Daten	195 (57,2)	103 (60,6)	105 (46,5)	45 (44,6)

Studie 213 Charakterisierung der Studienpopulation	ITT-Population Studie 213		mITT-Population der Studie 213	
	Delamanid plus OBR N = 341	Placebo plus OBR N = 170	Delamanid plus OBR N = 226	Placebo plus OBR N = 101
<u>Injectables</u>				
• Jegliche Second-Line-Injectables				
Sensitiv	218 (63,9)	98 (57,6)	192 (85,0)	83 (82,2)
Resistent	35 (10,3)	20 (11,8)	33 (14,6)	18 (17,8)
Keine Daten	88 (25,8)	52 (30,6)	1 (0,4)	0
• Amikacin				
Sensitiv	232 (68,0)	108 (63,5)	205 (90,7)	91 (90,1)
Resistent	21 (6,2)	10 (5,9)	20 (8,8)	10 (9,9)
Keine Daten	88 (25,8)	52 (30,6)	1 (0,4)	0
• Kanamycin				
Sensitiv	203 (59,5)	97 (57,1)	177 (78,3)	81 (80,2)
Resistent	26 (7,6)	10 (5,9)	24 (10,6)	10 (9,9)
Keine Daten	112 (32,8)	63 (37,1)	25 (11,1)	10 (9,9)
• Capreomycin				
Sensitiv	223 (65,4)	101 (59,4)	196 (86,7)	86 (85,1)
Resistent	23 (6,7)	13 (7,6)	22 (9,7)	11 (10,9)
Keine Daten	95 (27,9)	56 (32,9)	8 (3,5)	4 (4,0)
<u>Pyrazinamide</u>				
Sensitiv	108 (31,7)	47 (27,6)	86 (38,1)	39 (38,6)
Resistent	143 (41,9)	71 (41,8)	138 (61,1)	62 (61,4)
Keine Daten	90 (26,4)	52 (30,6)	2 (0,9)	0
<u>Ethambutol</u>				
Sensitiv	155 (45,5)	78 (45,9)	135 (59,7)	64 (63,4)
Resistent	98 (28,7)	40 (23,5)	91 (40,3)	37 (36,6)
Keine Daten	88 (25,8)	52 (30,6)	0	0
<i>Baseline-Albumin-Level (g/dl)</i>				
< 2,8	25 (7,3)	10 (5,9)	15 (6,6)	8 (7,9)
≥ 2,8 bis < 3,4	76 (22,3)	37 (21,8)	54 (23,9)	21 (20,8)
≥ 3,4	240 (70,4)	123 (72,4)	157 (69,5)	72 (71,3)

Studie 213 Charakterisierung der Studienpopulation	ITT-Population Studie 213		mITT-Population der Studie 213	
	Delamanid plus OBR N = 341	Placebo plus OBR N = 170	Delamanid plus OBR N = 226	Placebo plus OBR N = 101
<i>Vorherige TB-Behandlung, n (%)</i>				
Ja	329 (96,5)	161 (94,7)	217 (96,0)	95 (94,1)
Nein	12 (3,5)	9 (5,3)	9 (4,0)	6 (5,9)
<i>Häufige vorherige TB-Behandlung (&gt; 10 %), n (%)</i>				
Amikacin	68 (19,9)	25 (14,7)	51 (22,6)	16 (15,8)
Capreomycin	37 (10,9)	18 (10,6)	21 (9,3)	8 (7,9)
Cycloserine	106 (31,1)	46 (27,1)	76 (33,6)	27 (26,7)
Ethambutol	293 (85,9)	137 (80,6)	198 (87,6)	82 (81,2)
Ethionamid	140 (41,1)	67 (39,4)	77 (34,1)	34 (33,7)
Isoniazid	267 (78,3)	130 (76,5)	180 (79,6)	81 (80,2)
Kanamycin	103 (30,2)	56 (32,9)	49 (21,7)	24 (23,8)
Levofloxacin	114 (33,4)	48 (28,2)	81 (35,8)	27 (26,7)
Moxifloxacin	60 (17,6)	31 (18,2)	20 (8,8)	11 (10,9)
Ofloxacin	35 (10,3)	17 (10,0)	19 (8,4)	10 (9,9)
Aminosalicylsäure	30 (8,8)	21 (12,4)	17 (7,5)	13 (12,9)
Protionamid	54 (15,8)	26 (15,3)	32 (14,2)	12 (11,9)
Pyrazinamid	324 (95,0)	155 (91,2)	214 (94,7)	92 (91,1)
Rifampicin	250 (73,3)	124 (72,9)	176 (77,9)	78 (77,2)
Streptomycin	39 (11,4)	21 (12,4)	30 (13,3)	16 (15,8)
Terizidon	73 (21,4)	41 (24,1)	29 (12,8)	16 (15,8)
<i>Vorherige TB-Behandlung nach Medikamenten-Kategorie</i>				
Gruppe 1 <sup>4)</sup>	326 (95,6)	160 (94,1)	215 (95,1)	94 (93,1)
Gruppe 2 <sup>5)</sup>	191 (56,0)	92 (54,1)	111 (49,1)	45 (44,6)
Gruppe 3 <sup>6)</sup>	200 (58,7)	96 (56,5)	114 (50,4)	47 (46,5)
Gruppe 4 <sup>7)</sup>	200 (58,7)	95 (55,9)	114 (50,4)	46 (45,5)
Gruppe 5 <sup>8)</sup>	6 (1,8)	2 (1,2)	6 (2,7)	2 (2,0)
First-Line-Medikamente <sup>9)</sup>	326 (95,6)	160 (94,1)	215 (95,1)	94 (93,1)
Second-Line-Medikamente <sup>10)</sup>	204 (59,8)	96 (56,5)	116 (51,3)	47 (46,5)
Third-Line-Medikamente <sup>11)</sup>	6 (1,8)	2 (1,2)	6 (2,7)	2 (2,0)

Studie 213 Charakterisierung der Studienpopulation	ITT-Population Studie 213		mITT-Population der Studie 213	
	Delamanid plus OBR N = 341	Placebo plus OBR N = 170	Delamanid plus OBR N = 226	Placebo plus OBR N = 101
<i>Krankheitsdauer</i>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Krankengeschichte nach Systemorganklasse<sup>12)</sup>, n (%)</i>				
Jegliche	328 (96,2)	164 (96,5)	219 (96,9)	96 (95,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	77 (22,6)	44 (25,9)	55 (24,3)	26 (25,7)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	70 (20,5)	46 (27,1)	50 (22,1)	29 (28,7)
Augenerkrankungen	62 (18,2)	36 (21,2)	42 (18,6)	19 (18,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	150 (44,0)	67 (39,4)	105 (46,5)	44 (43,6)
Allgemeine Erkrankungen u. Beschwerden am Verabreichungsort	67 (19,6)	36 (21,2)	53 (23,5)	17 (16,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	150 (44,0)	81 (47,6)	101 (44,7)	42 (41,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	50 (14,7)	21 (12,4)	37 (16,4)	10 (9,9)
Untersuchungen	58 (17,0)	33 (19,4)	43 (19,0)	20 (19,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	133 (39,0)	65 (38,2)	93 (41,2)	42 (41,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	93 (27,3)	50 (29,4)	63 (27,9)	35 (34,7)
Erkrankungen des Nervensystems	112 (32,8)	57 (33,5)	79 (35,0)	36 (35,6)
Psychiatrische Erkrankungen	94 (27,6)	43 (25,3)	65 (28,8)	30 (29,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	38 (11,1)	23 (13,5)	29 (12,8)	14 (13,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	81 (23,8)	41 (24,1)	55 (24,3)	25 (24,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	53 (15,5)	24 (14,1)	32 (14,2)	7 (6,9)

<sup>1)</sup> Estland, Litauen, Lettland, Moldawien

<sup>2)</sup> Pre-XDR = MDR-TB mit zusätzlicher Resistenz entweder gegenüber einem Injectable (Amikacin, Kanamycin, Capreomycin, Enviomycin) oder einem Fluorchinolon (Ofloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin); pre-XDR (Q) = MDR-TB mit zusätzlicher Resistenz gegenüber einem Fluorchinolon, aber nicht gegenüber einem Injectable; pre-XDR (I) = MDR-TB mit zusätzlicher Resistenz gegenüber einem Injectable, aber nicht gegenüber einem Fluorchinolon.

<sup>3)</sup> XDR-TB = MDR-TB mit zusätzlicher Resistenz gegenüber sowohl einem Injectable als auch einem Fluorchinolon.

<sup>4)</sup> Medikamente der Gruppe 1: Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol, Rifinah und Streptomycin.

<sup>5)</sup> Medikamente der Gruppe 2: Kanamycin, Amikacin, Capreomycin und Enviomycin.

<sup>6)</sup> Medikamente der Gruppe 3: Ofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin, Gatifloxacin und Ciprofloxacin.

<sup>7)</sup> Medikamente der Gruppe 4: Ethionamid, Protionamid, Cycloserine, Terizidon, Para-Aminosalicylsäure.

<sup>8)</sup> Medikamente der Gruppe 5: Thioacetazon, Amoxicillin, Amoxicillin/Clavulanat, Clarithromycin, Clofazimin-Linezolid, Imipenem/Cilastatin, Azithromycin, Thioridazin (Mellaril), Imipenem

<sup>9)</sup> First-Line-Medikamente umfassen Medikamente der Gruppe 1.

<sup>10)</sup> Second-Line-Medikamente umfassen Medikamente der Gruppen 2, 3 und 4.

<sup>11)</sup> Third-Line-Medikamente umfassen die Medikamente der Gruppe 5.

<sup>12)</sup> Bei > 10% der Personen in mindestens einem Studienarm der ITT-Population.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; mITT: modified Intention to Treat; MGIT: Mycobacteria Growth Indicator Tube; OBR: Optimized Background Treatment Regimen; pre-XDR: Pre-Extensively Drug-Resistant; SD: Standardabweichung; TB: Tuberkulose; XDR: Extensively Drug-Resistant.

## Exposition mit der Studienmedikation

Tabelle 15: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie 213

<b>Studie 213 Exposition mit der Studienmedikation</b>	<b>Delamanid plus OBR N = 341<sup>1)</sup></b>	<b>Placebo plus OBR N = 170<sup>1)</sup></b>
<i>Dauer der Exposition mit Delamanid bzw. Placebo, Tage</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	170,5 (42,7) 188 (2; 191)	171,5 (42,5) 188 (1; 193)
<i>Dauer der Exposition mit Delamanid bzw. Placebo in Kategorien, n (%)</i> 1–7 Tage 5–56 Tage 57–188 Tage 189 Tage > 189 Tage Jegliche Exposition	3 (0,9) 13 (3,8) 104 (30,5) 160 (46,9) 61 (17,9) 341 (100)	1 (0,6) 7 (4,1) 54 (31,8) 75 (44,1) 33 (19,4) 170 (100)
<i>Dosisunterbrechungen der Studienmedikation, n (%)</i>	k. A.	k. A.
<i>Compliance der Delamanid- bzw. Placebo-Einnahme, n (%)</i> > 0 bis ≤ 50 % > 50 bis ≤ 70 % > 70 bis ≤ 80 % > 80 bis ≤ 100 %	1 (0,3) 3 (0,9) 3 (0,9) 334 (97,9)	1 (0,6) 4 (2,4) 2 (1,2) 163 (95,9)
<i>Dauer der Exposition mit OBR, n (%)</i> ≤ 26 Wochen > 26 Wochen bis ≤ 18 Monate > 18 Monate bis ≤ 24 Monate > 24 Monate bis ≤ 30 Monate > 30 Monate Jegliche Exposition	25 (7,3) 74 (21,7) 189 (55,4) 36 (10,6) 17 (5,0) 341 (100)	16 (9,4) 39 (22,9) 88 (51,8) 14 (8,2) 12 (7,1) 169 (99,4)

<sup>1)</sup> ITT-Population.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; k. A. keine Angabe; OBR: Optimized Background Treatment Regimen; SD: Standardabweichung.

Informationen zu den eingesetzten Arzneimitteln der OBR-Behandlung in der Safety-Population sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 16: Medikamente der OBR-Behandlung bei > 5 % in mind. einem Studienarm der Studie 213

<b>Studie 213 Medikamente der OBR-Behandlung nach ATC-Code<sup>1)</sup></b>	<b>Delamanid plus OBR N = 341<sup>2)</sup> n (%)</b>	<b>Placebo plus OBR N = 170<sup>2)</sup> n (%)</b>
Jegliche	341 (100)	169 (99,4)
Antibiotika zur systemischen Anwendung	341 (100)	169 (99,4)
Amikacin	90 (26,4)	44 (25,9)
Amoxicillin W/ Kalium-Clavulanat (Amoxicillin, Kalium-Clavulanat)	22 (6,5)	11 (6,5)
Kanamycin	237 (69,5)	126 (74,1)
Levofloxacin	278 (81,5)	139 (81,8)
Moxifloxacin	84 (24,6)	40 (23,5)
Ofloxacin	28 (8,2)	16 (9,4)
Spektramox (Amoxicillintrihydrat, Kalium-Clavulanat)	22 (6,5)	15 (8,8)

<b>Studie 213 Medikamente der OBR-Behandlung nach ATC-Code<sup>1)</sup></b>	<b>Delamanid plus OBR N = 341<sup>2)</sup> n (%)</b>	<b>Placebo plus OBR N = 170<sup>2)</sup> n (%)</b>
Mittel gegen Mykobakterien	341 (100)	169 (99,4)
Aminosalicylsäure	158 (46,3)	71 (41,8)
Capreomycin	90 (26,4)	43 (25,3)
Clofazimin	18 (5,3)	8 (4,7)
Cycloserin	246 (72,1)	120 (70,6)
Ethambutol	203 (59,5)	99 (58,2)
Ethionamid	205 (60,1)	100 (58,8)
Isoniazid	26 (7,6)	13 (7,6)
Prothionamid	105 (30,8)	51 (30,0)
Pyrazinamid	319 (93,5)	154 (90,6)
Terizidone	89 (26,1)	49 (28,8)

<sup>1)</sup> Begleitende Anti-TB-Medikamente bis zum Ende der Studie (Berücksichtigung der Medikation, deren Einnahme am oder nach dem ersten Tag der Studienbehandlung oder vor der ersten Studienbehandlung, wenn sie am ersten Tag der Studienbehandlung noch angewendet wurde, begann).

<sup>2)</sup> Safety-Population.

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch (Klassifikationssystem); OBR: Optimized Background Treatment Regimen; TB: Tuberkulose.

## Begleitmedikation

Tabelle 17: Häufige Begleitmedikationen (ohne TB-Medikation) in Studie 213

<b>Studie 213 Begleitmedikation nach Arzneimittelklasse</b>	<b>Delamanid plus OBR N = 341<sup>1)</sup> n (%)</b>	<b>Placebo plus OBR N = 170<sup>1)</sup> n (%)</b>
Jegliche Begleitmedikation	340 (99,7)	170 (100)
Analgetika	184 (54,0)	95 (55,9)
Antianämika	49 (14,4)	32 (18,8)
Antibiotika zur systemischen Anwendung	154 (45,2)	74 (43,5)
Antidiarrhoika und Intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva	66 (19,4)	27 (15,9)
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	48 (14,1)	24 (14,1)
Antimykotika zur dermatologischen Anwendung	33 (9,7)	20 (11,8)
Gichtmittel	55 (16,1)	29 (17,1)
Antihämorrhagika	34 (10,0)	17 (10,0)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	131 (38,4)	72 (42,4)
Antiphlogistika und Antirheumatika	202 (59,2)	103 (60,6)
Antivirale Substanzen zur systemischen Anwendung	37 (10,9)	18 (10,6)
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	58 (17,0)	28 (16,5)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung	79 (23,2)	57 (33,5)
Corticosteroide, Dermatologische Zubereitungen	37 (10,9)	29 (17,1)
Husten- und Erkältungspräparate	119 (34,9)	64 (37,6)

<b>Studie 213 Begleitmedikation nach Arzneimittelklasse</b>	<b>Delamanid plus OBR N = 341<sup>1)</sup> n (%)</b>	<b>Placebo plus OBR N = 170<sup>1)</sup> n (%)</b>
Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen	204 (59,8)	102 (60,0)
Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen	147 (43,1)	64 (37,6)
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	73 (21,4)	36 (21,2)
Mineralstoffe	78 (22,9)	38 (22,4)
Muskelrelaxanzien	31 (9,1)	19 (11,2)
Andere Mittel für das Nervensystem	49 (14,4)	20 (11,8)
Psycholeptika	129 (37,8)	69 (40,6)
Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems	36 (10,6)	21 (12,4)
Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen	76 (22,3)	40 (23,5)
Nicht spezifizierte Kräuter	62 (18,2)	32 (18,8)
Vitamine	313 (91,8)	158 (92,9)

<sup>1)</sup> Safety-Population.

Abkürzungen: OBR: Optimized Background Treatment Regimen; TB: Tuberkulose.

### 3.1.2 Mortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität in der Studie 213 sind in der nachfolgenden Tabelle abgebildet. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 18: Gesamtmortalität innerhalb der 30-monatigen Beobachtungszeit der Studie 213

<b>Studie 213 Gesamtmortalität</b>	<b>Delamanid plus OBR N = 341<sup>1)</sup></b>	<b>Placebo plus OBR N = 170<sup>1)</sup></b>
<b>Beobachtungsdauer in Monaten</b>		
Median (min; max)	k. A.	k. A.
<b>Gesamtmortalität</b>		
Überlebensstatus, n (%)		
tot	18 (5,3)	8 (4,7)
lebend	322 (94,4)	162 (95,3)
unbekannt	1 (0,3)	0
Relatives Risiko für Versterben [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	1,12 [0,50; 2,53]; 0,7815	

<sup>1)</sup> ITT-Population.

<sup>2)</sup> P-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Keine Angaben zu Stratifizierungsvariablen.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; k. A: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; OBR: Optimized Background Treatment Regimen.

### 3.1.3 Morbidität

#### 3.1.3.1 Dauerhafte Sputumkulturkonversion

Die Zeit bis zur dauerhaften SCC (Erhebung zu Monat 30) ist in Tabelle 19 ergänzend dargestellt.

Tabelle 19: Zeit bis zur dauerhaften Sputumkulturkonversion in Studie 213 (ergänzend berichtet)

Studie 213 Dauerhafte Sputumkulturkonversion	ITT-Population		mITT-Population <sup>1)</sup>	
	Delamanid plus OBR N = 341	Placebo plus OBR N = 170	Delamanid plus OBR N = 226	Placebo plus OBR N = 101
Mediane Beobachtungsdauer (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Personen mit dauerhafter SCC, n (%)	263 (77,1)	132 (77,6)	173 (76,5)	78 (77,2)
Zensurierungen, n (%)	78 (22,9)	38 (22,4)	53 (23,5)	23 (22,8)
Zensurierungsgründe, n (%) Keine SCC bis Monat 6 Positive Kultur nach Erreichen einer SCC Andere	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Mediane Zeit bis zur dauerhaften SCC [95%-KI], Tage	48 [42; 56]	56 [50; 64]	57 [50; 64]	64 [56; 78]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	1,09 [0,88; 1,34]; 0,4358		1,12 [0,86; 1,46]; 0,4123	

<sup>1)</sup> Ergänzende Darstellung als Sensitivitätsanalyse.

<sup>2)</sup> Nach Risiko-Kategorie stratifizierte Analyse basierend auf einem Cox-Modell; p-Wert basierend auf Wald-Test.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention to Treat; OBR: Optimized Background Treatment Regimen, SCC: Sputumkulturkonversion.

Auswertungen in den Randomisierungsstrata der Hoch-Risiko-Population (Hazard Ratio für die ITT-Population: 0,93 (95%-KI: [0,63; 1,38];  $p = 0,7344$ )) und der Niedrig-Risiko-Population (Hazard Ratio für die ITT-Population: 1,15 (95%-KI: [0,90; 1,48];  $p = 0,2614$ )) zeigten keine relevanten Unterschiede zur Auswertung in der Gesamtpopulation.

#### 3.1.3.2 Heilung

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Heilung am Ende der OBR-Behandlung zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 20).

Tabelle 20: Heilung gemäß des vom Prüfpersonal bewerteten Behandlungsergebnisses am Ende der OBR-Behandlung in Studie 213

Studie 213 <sup>1)</sup> Heilung	ITT-Population		mITT-Population <sup>1)</sup>	
	Delamanid plus OBR N = 341	Placebo plus OBR N = 170	Delamanid plus OBR N = 226	Placebo plus OBR N = 101
Personen in der Auswertung, N	339	170	224	101
Personen mit Heilung, n (%)	264 (77,9)	130 (76,5)	173 (77,2)	79 (78,2)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	1,02 [0,92; 1,13]; 0,7209		0,99 [0,87; 1,12]; 0,8440	

<sup>1)</sup> Ergänzende Darstellung als Sensitivitätsanalyse.

<sup>2)</sup> P-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Keine Angaben zu Stratifizierungsvariablen.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention to Treat; OBR: Optimized Background Treatment Regimen.

### 3.1.3.3 Klinische Anzeichen und Symptome

Klinische Anzeichen und Symptome wurden über den Studienverlauf erfasst und deskriptiv ausgewertet (Tabelle 21). Für die Nutzenbewertung werden die Daten bis zu Monat 18 berücksichtigt. Danach sinkt der Anteil an Personen in der Auswertung > 70 %.

Tabelle 21: Klinische Anzeichen und Symptome in Studie 213

Studie 213 Klinische Anzeichen u. Symptome	Delamanid plus OBR N = 341 <sup>1)</sup>			Placebo plus OBR N = 170 <sup>1)</sup>		
	Screen.	Wo 26	Mo 18	Screen.	Wo 26	Mo 18
<b>Brustschmerz</b>						
Personen in Auswertung, N (%)	341 (100)	307 (90,0)	287 (84,2)	170 (100)	154 (90,6)	146 (85,9)
Symptom vorhanden, n (%) <sup>2)</sup>	139 (40,8)	28 (9,1)	16 (5,6)	83 (48,8)	14 (9,1)	11 (7,5)
Häufigkeit, n (%)						
manchmal	102 (29,9)	27 (8,8)	16 (5,6)	56 (32,9)	11 (7,1)	9 (6,2)
oft	29 (8,5)	1 (0,3)	0	19 (11,2)	3 (1,9)	2 (1,4)
immer	8 (2,3)	0	0	8 (4,7)	0	0
Intensität, n (%)						
mild	99 (29,0)	28 (9,1)	16 (5,6)	62 (36,5)	10 (6,5)	26 (6,0)
moderat	40 (11,7)	0	0	21 (12,4)	4 (2,6)	1 (0,2)
schwer	0	0	0	0	0	0
<b>Husten</b>						
Personen in Auswertung, N (%)	341 (100)	307 (90,0)	287 (84,2)	170 (100)	154 (90,6)	146 (85,9)
Symptom vorhanden, n (%) <sup>2)</sup>	315 (92,4)	123 (40,1)	57 (19,9)	161 (94,7)	51 (33,1)	35 (24,0)
Häufigkeit, n (%)						
manchmal	140 (41,1)	118 (38,4)	53 (18,5)	66 (38,8)	46 (29,9)	29 (19,9)
oft	118 (34,6)	3 (1,0)	2 (0,7)	71 (41,8)	4 (2,6)	3 (2,1)
immer	57 (16,7)	2 (0,7)	2 (0,7)	24 (14,1)	1 (0,6)	3 (2,1)
Intensität, n (%)						
mild	163 (47,8)	118 (38,4)	54 (18,8)	88 (51,8)	45 (29,2)	28 (19,2)
moderat	145 (42,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	70 (41,2)	6 (3,9)	7 (4,8)
schwer	7 (2,1)	0	0	3 (1,8)	0	0
<b>Dyspnoe</b>						
Personen in Auswertung, N (%)	341 (100)	307 (90,0)	287 (84,2)	170 (100)	153 (90,0)	146 (85,9)
Symptom vorhanden, n (%) <sup>2)</sup>	164 (48,1)	44 (14,3)	28 (9,8)	79 (46,5)	18 (11,8)	18 (12,3)
Häufigkeit, n (%)						
manchmal	101 (29,6)	39 (12,7)	23 (8,0)	50 (29,4)	13 (8,5)	12 (8,2)
oft	46 (13,5)	4 (1,3)	5 (1,7)	20 (11,8)	2 (1,3)	4 (2,7)
immer	17 (5,0)	1 (0,3)	0	9 (5,3)	3 (2,0)	2 (1,4)
Intensität, n (%)						
mild	115 (33,7)	39 (12,7)	24 (8,4)	56 (32,9)	14 (9,2)	13 (8,9)
moderat	48 (14,1)	5 (1,6)	3 (1,0)	22 (12,9)	3 (2,0)	5 (3,5)
schwer	1 (0,3)	0	1 (0,3)	1 (0,6)	1 (0,7)	0

<b>Studie 213 Klinische Anzeichen u. Symptome</b>	<b>Delamanid plus OBR N = 341<sup>1)</sup></b>			<b>Placebo plus OBR N = 170<sup>1)</sup></b>		
<b>Fiebriges Gefühl</b>	<b>Screen.</b>	<b>Wo 26</b>	<b>Mo 18</b>	<b>Screen.</b>	<b>Wo 26</b>	<b>Mo 18</b>
Personen in Auswertung, N (%)	341 (100)	307 (90,0)	287 (84,2)	170 (100)	154 (90,6)	146 (85,9)
Symptom vorhanden, n (%) <sup>2)</sup>	102 (29,9)	5 (1,6)	2 (0,7)	48 (28,2)	4 (2,6)	2 (1,4)
Häufigkeit, n (%)						
manchmal	68 (19,9)	5 (1,6)	2 (0,7)	31 (18,2)	4 (2,6)	2 (1,4)
oft	23 (6,7)	0	0	12 (7,1)	0	0
immer	11 (3,2)	0	0	5 (2,9)	0	0
Intensität, n (%)						
mild	68 (19,9)	3 (1,0)	2 (0,7)	29 (17,1)	3 (1,9)	2 (1,4)
moderat	33 (9,7)	2 (0,7)	0	19 (11,2)	1 (0,6)	0
schwer	1 (0,3)	0	0	0	0	0
<b>Hämoptyse</b>	<b>Screen.</b>	<b>Wo 26</b>	<b>Mo 18</b>	<b>Screen.</b>	<b>Wo 26</b>	<b>Mo 18</b>
Personen in Auswertung, N (%)	341 (100)	307 (90,0)	287 (84,2)	170 (100)	154 (90,6)	146 (85,9)
Symptom vorhanden, n (%) <sup>2)</sup>	93 (27,3)	5 (1,6)	1 (0,3)	44 (25,9)	4 (2,6)	0
Häufigkeit, n (%)						
manchmal	80 (23,5)	3 (1,0)	1 (0,3)	37 (21,8)	4 (2,6)	0
oft	9 (2,6)	2 (0,7)	0	7 (4,1)	0	0
immer	4 (1,2)	0	0	0	0	0
Intensität, n (%)						
mild	75 (22,0)	5 (1,6)	1 (0,3)	37 (21,8)	4 (2,6)	0
moderat	17 (5,0)	0	0	6 (3,5)	0	0
schwer	1 (0,3)	0	0	1 (0,6)	0	0
<b>Appetitverlust</b>	<b>Screen.</b>	<b>Wo 26</b>	<b>Mo 18</b>	<b>Screen.</b>	<b>Wo 26</b>	<b>Mo 18</b>
Personen in Auswertung, N (%)	341 (100)	307 (90,0)	287 (84,2)	170(100)	154 (90,6)	146 (85,9)
Symptom vorhanden, n (%) <sup>2)</sup>	111 (32,6)	13 (4,2)	6 (2,1)	64 (37,6)	8 (5,2)	3 (2,1)
Häufigkeit, n (%)						
manchmal	48 (14,1)	9 (2,9)	5 (1,7)	27 (15,9)	7 (4,5)	2 (1,4)
oft	33 (9,7)	4 (1,3)	1 (0,3)	17 (10,0)	1 (0,6)	1 (0,7)
immer	30 (8,8)	0	0	19 (11,2)	0	0
Intensität, n (%)						
mild	61 (17,9)	10 (3,3)	5 (1,7)	39 (22,9)	7 (4,5)	2 (1,4)
moderat	49 (14,4)	3 (1,0)	1 (0,3)	24 (14,1)	1 (0,6)	1 (0,7)
schwer	1 (0,3)	0	0	1 (0,6)	0	0
<b>Nächtliches Schwitzen</b>	<b>Screen.</b>	<b>Wo 26</b>	<b>Mo 18</b>	<b>Screen.</b>	<b>Wo 26</b>	<b>Mo 18</b>
Personen in Auswertung, N (%)	341 (100)	307 (90,0)	287 (84,2)	170(100)	154 (90,6)	146 (85,9)
Symptom vorhanden, n (%) <sup>2)</sup>	134 (39,3)	9 (2,9)	6 (2,1)	63 (37,1)	3 (1,9)	0
Häufigkeit, n (%)						
manchmal	76 (22,3)	8 (2,6)	6 (2,1)	29 (17,1)	3 (1,9)	0
oft	41 (12,0)	1 (0,3)	0	25 (14,7)	0	0
immer	17 (5,0)	0	0	9 (5,3)	0	0
Intensität, n (%)						
mild	81 (23,8)	8 (2,6)	6 (2,1)	31 (18,2)	3 (1,9)	0
moderat	50 (14,7)	1 (0,3)	0	28 (16,5)	0	0
schwer	3 (0,9)	0	0	4 (2,4)	0	0

<sup>1)</sup> ITT-Population.

<sup>2)</sup> Prozentangaben beziehen sich auf die Personen mit verfügbaren Werten.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; Mo: Monat; OBR: Optimized Background Treatment Regimen; Screen.: Screening; Wo: Woche.

### 3.1.4 Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

### 3.1.5 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse wurden in Studie 213 ab Screening bis Studienende erhoben. Die vorliegenden Auswertungen beziehen sich in der Regel auf TEAE, die definiert waren als Ereignisse, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments aufgetreten sind und Ereignisse, die von Baseline fortbestanden und sich verschlimmerten, schwerwiegend waren, im Zusammenhang mit dem Arzneimittel standen oder zum Tod bzw. Absetzen, Unterbrechen oder Reduzieren des Arzneimittels führten.

Die Beobachtungsdauer pro Untersuchungsperson setzte sich aus der Dauer der Behandlungsperioden (Periode 1: Behandlung mit Delamanid/Placebo plus OBR; Periode 2: Weiterbehandlung mit OBR) und der Follow-up-Periode zusammen. Angaben zur medianen Behandlungsdauer liegen mit jeweils 188 Tagen pro Gruppe nur für Studienperiode 1 vor. Informationen zur medianen Behandlungsdauer mit der OBR-Therapie konnten ebenso wie zur medianen Beobachtungsdauer nicht identifiziert werden.

### Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse

Tabelle 22: Ergebnisse zu den Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie 213

Studie 213 Zusammenfassung der UE Personen mit $\geq 1$ Ereignis	Delamanid plus OBR N = 341 <sup>1)</sup> n (%)	Placebo plus OBR N = 170 <sup>1)</sup> n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>
UE	337 (98,8)	165 (97,1)	-
TEAE <sup>3)</sup>	336 (98,5)	165 (97,1)	-
Schwere TEAE <sup>3)</sup>	81 (23,8)	37 (21,8)	1,09 [0,78; 1,54]; 0,6155
Schwerwiegende TEAE <sup>3)</sup>	89 (26,1)	47 (27,6)	0,94 [0,70; 1,28]; 0,7095
UE, das zum Abbruch von Delamanid bzw. Placebo führte	8 (2,3)	3 (1,8)	1,33 [0,36; 4,95]; 0,6699

<sup>1)</sup> Safety-Population.

<sup>2)</sup> Der p-Wert basiert auf einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Keine Angaben zu Stratifizierungsvariablen.

<sup>3)</sup> TEAE umfassen Ereignisse, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments aufgetreten sind und Ereignisse, die von Baseline fortbestanden und sich verschlimmerten, schwerwiegend waren, im Zusammenhang mit dem Arzneimittel standen oder zum Tod bzw. Absetzen, Unterbrechen oder Reduzieren des Arzneimittels führten.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OBR: Optimized Background Treatment Regimen; RR: Relatives Risiko; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach Systemorganklasse und Preferred Term

Die aufgetretenen TEAE jeglichen Schweregrads mit einer Inzidenz von 10 % sind nachfolgend nach Systemorganklasse und Preferred Term dargestellt.

Tabelle 23: TEAE jeglichen Schweregrads mit einer Inzidenz  $\geq 10\%$  in mindestens einem Studienarm der Studie 213

<b>Studie 213</b> <b>Personen mit <math>\geq 1</math> TEAE<sup>1)</sup></b> <b>MedDRA-Systemorganklasse</b> <b>Preferred Term</b>	<b>Delamanid plus OBR</b> <b>N = 341<sup>2)</sup></b> <i>n (%)</i>	<b>Placebo plus OBR</b> <b>N = 170<sup>2)</sup></b> <i>n (%)</i>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>42 (12,3)</b>	<b>25 (14,7)</b>
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>65 (19,1)</b>	<b>35 (20,6)</b>
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	<b>121 (35,5)</b>	<b>65 (38,2)</b>
Tinnitus	71 (20,8)	36 (21,2)
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>52 (15,2)</b>	<b>31 (18,2)</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>257 (75,4)</b>	<b>130 (76,5)</b>
Abdominalschmerz	33 (9,7)	22 (12,9)
Schmerzen im Oberbauch	35 (10,3)	28 (16,5)
Diarrhoe	62 (18,2)	33 (19,4)
Gastritis	77 (22,6)	27 (15,9)
Nausea	95 (27,9)	56 (32,9)
Zahnschmerzen	29 (8,5)	17 (10,0)
Erbrechen	92 (27,0)	39 (22,9)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>98 (28,7)</b>	<b>52 (30,6)</b>
Schmerzen an der Einstichstelle	24 (7,0)	20 (11,8)
<b>Erkrankungen der Leber und der Gallenblase</b>	<b>39 (11,4)</b>	<b>20 (11,8)</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>246 (72,1)</b>	<b>130 (76,5)</b>
Nasopharyngitis	71 (20,8)	43 (25,3)
Pharyngitis	32 (9,4)	23 (13,5)
Infektion der oberen Atemwege	49 (14,4)	21 (12,4)
Harnwegsinfektion	36 (10,6)	15 (8,8)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>78 (22,9)</b>	<b>45 (26,5)</b>
<b>Untersuchungen</b>	<b>67 (19,6)</b>	<b>34 (20,0)</b>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>119 (34,9)</b>	<b>66 (38,8)</b>
Hyperurikämie	34 (10,0)	22 (12,9)
Hypokalämie	56 (16,4)	29 (17,1)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>201 (58,9)</b>	<b>102 (60,0)</b>
Arthralgie	116 (34,0)	65 (38,2)
Rückenschmerzen	44 (12,9)	31 (18,2)

<b>Studie 213</b> <b>Personen mit <math>\geq 1</math> TEAE<sup>1)</sup></b> <b>MedDRA-Systemorganklasse</b> <i>Preferred Term</i>	<b>Delamanid plus OBR</b> <b>N = 341<sup>2)</sup></b> <i>n (%)</i>	<b>Placebo plus OBR</b> <b>N = 170<sup>2)</sup></b> <i>n (%)</i>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>191 (56,0)</b>	<b>80 (47,1)</b>
Schwindel	51 (15,0)	23 (13,5)
Kopfschmerzen	104 (30,5)	39 (22,9)
Periphere Neuropathie	28 (8,2)	18 (10,6)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>147 (43,1)</b>	<b>92 (54,1)</b>
Angst	29 (8,5)	21 (12,4)
Depression	26 (7,6)	19 (11,2)
Insomnie	87 (25,5)	46 (27,1)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>66 (19,4)</b>	<b>30 (17,6)</b>
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	<b>61 (17,9)</b>	<b>26 (15,3)</b>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>75 (22,0)</b>	<b>42 (24,7)</b>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>126 (37,0)</b>	<b>63 (37,1)</b>

<sup>1)</sup> TEAE umfassen Ereignisse, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments aufgetreten sind und Ereignisse, die von Baseline fortbestanden und sich verschlimmerten, schwerwiegend waren, im Zusammenhang mit dem Arzneimittel standen oder zum Tod bzw. Absetzen, Unterbrechen oder Reduzieren des Arzneimittels führten.

<sup>2)</sup> Safety-Population.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OBR: Optimized Background Treatment Regimen; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event.

### **Schwere unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 5$ % in mindestens einem Studienarm**

In Studie 213 lag die Inzidenz schwerer TEAE auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms mit Ausnahme der Systemorganklasse „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ in beiden Behandlungsarmen jeweils unter 5 %. Mindestens ein schweres TEAE der Systemorganklasse „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ wiesen 10 Personen (2,9 %) im Delamanid-Arm und 9 (5,3 %) im Placebo-Arm auf.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm

Die mit einer Inzidenz von mindestens 5 % aufgetretenen schwerwiegenden TEAE sind in Tabelle 24 nach Systemorganklasse und Preferred Term abgebildet.

Tabelle 24: Schwerwiegende TEAE mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  in mindestens einem Studienarm der Studie 213

<b>Studie 213</b> <b>Personen mit <math>\geq 1</math> schwerwiegenden TEAE<sup>1)</sup></b> <b>MedDRA-Systemorganklasse</b>	<b>Delamanid plus OBR</b> <b>N = 341<sup>2)</sup></b> <i>n (%)</i>	<b>Placebo plus OBR</b> <b>N = 170<sup>2)</sup></b> <i>n (%)</i>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>28 (8,2)</b>	<b>11 (6,5)</b>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>17 (5,0)</b>	<b>4 (2,4)</b>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>13 (3,8)</b>	<b>11 (6,5)</b>

<sup>1)</sup> TEAE umfassen Ereignisse, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments aufgetreten sind und Ereignisse, die von Baseline fortbestanden und sich verschlimmerten, schwerwiegend waren, im Zusammenhang mit dem Arzneimittel standen oder zum Tod bzw. Absetzen, Unterbrechen oder Reduzieren des Arzneimittels führten.

<sup>2)</sup> Safety-Population.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OBR: Optimized Background Treatment Regimen; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event.

### Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach Preferred Term

Tabelle 25: UE der Studie 213, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

<b>Studie 213</b> <b>Personen mit <math>\geq 1</math> UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte</b> <b>MedDRA Preferred Term</b>	<b>Delamanid plus OBR</b> <b>N = 341<sup>1)</sup></b> <i>n (%)</i>	<b>Placebo plus OBR</b> <b>N = 170<sup>1)</sup></b> <i>n (%)</i>
Neutropenie	1 (0,3)	0
Pneumonie	0	1 (0,6)
QT-Verlängerung	5 (1,5)	2 (1,2)
Lungenembolie	1 (0,3)	0
Medikamentenreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen	1 (0,3)	0

<sup>1)</sup> Safety-Population.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OBR: Optimized Background Treatment Regimen; UE: Unerwünschtes Ereignis.

UE von besonderem Interesse wurden nicht definiert.

## 3.2 AWG B: Ergebnisse der Studie 233

Für die Nutzenbewertung von Delamanid in AWG B wird die Altersgruppe der 3- bis 5-Jährigen Kinder herangezogen. Die Studie 233 ist abgeschlossen und es liegen die Ergebnisse der finalen Analyse zum Studienende am 13.01.2020 vor.

### 3.2.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Informationen zum Patientenfluss der Studie 233 sind für die Altersgruppe der 3- bis 5-Jährigen in Tabelle 26 dargestellt.

Tabelle 26: Allgemeine Angaben zur Studie 233, Altersgruppe 3–5 Jahre

Studie 233, Altersgruppe 3–5 Jahre Allgemeine Angaben	Delamanid plus OBR N = 12 n (%)
Wirksamkeitspopulation <sup>1)</sup> Sicherheitspopulation <sup>1)</sup>	12 (100) 12 (100)
Screening Einschluss in Studie 233 Studie abgeschlossen <sup>2)</sup> Abbruch der Studie aufgrund von UE	12 (100) 12 (100) 11 (92) 1 (8) 1 (8)
Vollständige Therapietreue Delamanid <sup>3)</sup>	12 (100)

<sup>1)</sup> Definition, siehe Kapitel 2.4.

<sup>2)</sup> Patientinnen und Patienten, die beim letzten geplanten Besuch der Studie, Visite an Tag 365, untersucht wurden.

<sup>3)</sup> Vollständige Therapietreue bedeutet eine Compliance von 100 %.

Abkürzungen: OBR: Optimized Background Treatment Regimen; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Die Charakteristika der für die Nutzenbewertung relevanten Population ist in Tabelle 27 abgebildet.

Tabelle 27: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie 233 zu Baseline<sup>1)</sup>, Altersgruppe 3–5 Jahre

Studie 233, Altersgruppe 3–5 Jahre Charakterisierung der Studienpopulation	Delamanid plus OBR N = 12 <sup>2)</sup>
Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	4,4 (1,0)
Geschlecht, n (%) männlich weiblich	6 (50) 6 (50)
Region, n (%) Philippinen Südafrika	8 (67) 4 (33)
Körpergröße (cm) Mittelwert (SD)	98,4 (9,6)
Körpergewicht (kg) Mittelwert (SD) Median (min; max)	14,8 (3,4) 14,4 (10,3; 20,5)
Befunde auf Röntgenbild des Thorax, die auf Tuberkulose hindeuten, n (%) Ja Nein	11 (92) 1 (8)

<b>Studie 233, Altersgruppe 3–5 Jahre Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>Delamanid plus OBR N = 12<sup>2)</sup></b>
<i>Nachweis säurefester Bazillen im Sputum, n (%)</i>	
Ja	1 (8)
Nein	11 (92)
<i>Kontakt zu einer MDR-TB-positiv getesteten Person im Haushalt, n (%)</i>	
Ja	9 (75)
Nein	3 (25)
<i>Kontakt zu einer Person, die während Medikamenteneinnahme gegen empfindliche TB gestorben ist, n (%)</i>	
Ja	0
Nein	12 (100)
<i>Behandlung mit Erst- und Zweitlinientherapie<sup>3)</sup>, n (%)</i>	
Ja	12 (100)
Nein	0
<i>Indikation für MDR-Behandlung, n (%)</i>	
Bestätigt (positive Kultur, Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin)	3 (25)
Wahrscheinlich (Kontakt mit MDR-TB-positiver Person)	8 (67)
Vermutet	1 (8)
<i>Entität der TB, n (%)</i>	
Pulmonal	9 (75)
Extra-pulmonal	0
Beide Entitäten	3 (25)
<i>Krankheitsdauer</i>	k. A.
<i>Krankengeschichte nach Systemorganklasse, n (%)</i>	
Jegliche	12 (100)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (33)
Angeborene, familiäre und genetische Störungen	1 (8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (8)
Endokrine Störungen	2 (17)
Augenerkrankungen	1 (8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (75)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (33)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (58)
Verletzung, Vergiftung u. durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (25)
Untersuchungen	3 (25)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (33)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (8)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (25)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (25)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 (42)
Vaskuläre Erkrankungen	1 (8)

<sup>1)</sup> Baseline ist definiert als letzte Messung vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation.

<sup>2)</sup> Sicherheitspopulation.

<sup>3)</sup> Erstlinienbehandlung: Isoniazid, Rifampicin, Rifampin, Rifabutin, Rifapentin, Pyrazinamid, Ethambutol, Streptomycin;  
Zweitlinienbehandlung: Amikacin, Kanamycin und Capreomycin.

Abkürzungen: k. A. keine Angabe; OBR: Optimized Background Treatment Regimen; MDR-TB: Multiresistente Tuberkulose; SD: Standardabweichung; TB: Tuberkulose.

### Exposition mit der Studienmedikation

In Studie 233 wurde an 2.190 Patiententagen eine Exposition gegenüber der Studienmedikation Delamanid in der Altersgruppe der 3- bis 5-Jährigen (n = 12) berichtet. Alle Patientinnen und Patienten weisen laut Studienunterlagen eine Therapietreue von 100 % auf und erhielten über mindestens 6 Monate Delamanid.

Informationen zu den eingesetzten Arzneimitteln der OBR-Behandlung in der Sicherheitspopulation während Studie 233 sind Tabelle 28 zu entnehmen. Die OBR-Behandlung bei Eintritt in die Studie unterschied sich kaum von der OBR-Behandlung während der Studie.

Über die Dauer der OBR-Behandlung in der Studie konnten keine Angaben identifiziert werden.

Tabelle 28: Medikamente der OBR-Behandlung bei  $\geq 20$  % in Studie 233, Altersgruppe 3–5 Jahre

Studie 233, Altersgruppe 3–5 Jahre OBR-Behandlung nach Wirkstoffklassen und Wirkstoffen	Delamanid plus OBR N = 12 <sup>1)</sup> n (%)
Jegliche	12 (100)
Andere Medikamente zur Therapie der Tuberkulose	12 (100)
Ethambutol	4 (33)
Pyrazinamide	11 (92)
Terizidon	4 (33)
Thiocarbamidderivate	10 (83)
Prothionamid	8 (67)
Fluorchinolone	11 (92)
Levofloxacin	11 (92)
Antibiotika	9 (75)
Cycloserin	8 (67)
Andere Aminoglykoside	6 (50)
Kanamycin	5 (42)
Aminosalicylsäure und Derivate	4 (33)
Para-Aminosalicylsäure	4 (33)
Medikamente zur Therapie von Lepra	3 (25)
Clofazimin	3 (25)
Hydrazide	3 (25)
Isoniazid	3 (25)

<sup>1)</sup> Sicherheitspopulation.

Abkürzungen: OBR: Optimized Background Treatment Regimen.

### Begleitmedikation

In der Altersgruppe der 3- bis 5-Jährigen haben alle Patientinnen und Patienten vor und während der Studie Begleitmedikationen (neben der optimierten Hintergrundtherapie gegen TB) eingenommen. Die häufigsten Medikamentenklassen während der Therapiephase waren „Andere einfache Vitaminpräparate“ (n = 12, 100 %) und „Anilide“ (n = 4, 33 %).

### 3.2.2 Mortalität

Im Rahmen der Sicherheitserhebung ist in der Altersgruppe 3–5 Jahre ein Todesfall, durch eine Pneumonie, dokumentiert worden. Diese Person hatte die Einnahme von Delamanid gemäß Studienplanung an Tag 182 abgeschlossen, absolvierte an Tag 240 die letzte Studiervisite und erlitt an Tag 281 eine medizinisch bedeutsame orale und vulvovaginale Candidose und eine Pneumonie. An Tag 373 ist die Person infolge der Erkrankungen verstorben.

Zum Zeitpunkt des letzten geplanten Kontakts zu Monat 24 + 2 Monate wurde der Behandlungserfolg vom Prüfpersonal erhoben. Zu diesem Zeitpunkt war in der Altersgruppe 3–5 Jahre eine Person „Lost to Follow-up“ und eine Person verstorben. Somit ist zwischen dem Ende der Sicherheitserhebung und dem Studienende kein weiterer Todesfall aufgetreten.

### 3.2.3 Morbidität

#### 3.2.3.1 Heilung

Ergebnisse zur Heilung zu Studienmonat 24 nach Beginn der Delamanid-Therapie sind in Tabelle 29 ergänzend dargestellt.

*Tabelle 29: Heilung gemäß des vom Prüfpersonal bewerteten Behandlungsergebnisses zu Studienmonat 24 in Studie 233, Altersgruppe 3–5 Jahre (ergänzende Darstellung)*

<b>Studie 233, Altersgruppe 3–5 Jahre Heilung</b>	<b>Delamanid plus OBR N = 12<sup>1)</sup></b>
Personen in der Auswertung, N	12
Personen mit Heilung, n (%)	3 (25)

<sup>1)</sup> Sicherheitspopulation.

Abkürzungen: OBR: Optimized Background Treatment Regimen.

#### 3.2.3.2 Klinische Anzeichen und Symptome

Klinische Anzeichen und Symptome wurden im Verlauf der Studie erfasst, die Ergebnisse sind in Tabelle 30 ergänzend abgebildet.

*Tabelle 30: Klinische Anzeichen und Symptome in Studie 233, Altersgruppe 3–5 Jahre (ergänzende Darstellung)*

<b>Studie 233, Altersgruppe 3–5 Jahre Klinische Anzeichen und Symptome</b>	<b>Delamanid plus OBR N = 12<sup>1)</sup></b>		
	<b>Baseline<sup>2)</sup></b>	<b>Tag 182</b>	<b>Tag 365</b>
<b>Husten</b>			
Personen in der Auswertung, N (%)	12 (100)	12 (100)	11 (92)
Symptom vorhanden, n (%)	1 (8)	0	0
<b>Fieber</b>			
Personen in der Auswertung, n (%)	12 (100)	12 (100)	11 (92)
Symptom vorhanden, n (%)	0	0	0
<b>Gewichtsverlust</b>			
Personen in der Auswertung, n (%)	12 (100)	12 (100)	11 (92)
Symptom vorhanden, n (%)	1 (8)	1 (8,3)	0

<b>Studie 233, Altersgruppe 3–5 Jahre Klinische Anzeichen und Symptome</b>	<b>Delamanid plus OBR N = 12<sup>1)</sup></b>		
	<b>Baseline<sup>2)</sup></b>	<b>Tag 182</b>	<b>Tag 365</b>
<b>Gedeihstörung</b>			
Personen in der Auswertung, n (%)	12 (100)	12 (100)	11 (92)
Symptom vorhanden, n (%)	0	0	0
<b>Hämoptyse</b>	<b>Baseline<sup>2)</sup></b>	<b>Tag 182</b>	<b>Tag 365</b>
Personen in der Auswertung, n (%)	12 (100)	12 (100)	11 (92)
Symptom vorhanden, n (%)	0	0	0
<b>Dyspnoe</b>	<b>Baseline<sup>2)</sup></b>	<b>Tag 182</b>	<b>Tag 365</b>
Personen in der Auswertung, n (%)	12 (100)	12 (100)	11 (92)
Symptom vorhanden, n (%)	0	0	1 (8)
<b>Thorax-/Brustschmerz</b>	<b>Baseline<sup>2)</sup></b>	<b>Tag 182</b>	<b>Tag 365</b>
Personen in der Auswertung, n (%)	12 (100)	12 (100)	11 (92)
Symptom vorhanden, n (%)	0	0	0
<b>Nachtschweiß</b>	<b>Baseline<sup>2)</sup></b>	<b>Tag 182</b>	<b>Tag 365</b>
Personen in der Auswertung, n (%)	12 (100)	12 (100)	11 (92)
Symptom vorhanden, n (%)	0	1 (8,3)	0
<b>Appetitverlust</b>	<b>Baseline<sup>2)</sup></b>	<b>Tag 182</b>	<b>Tag 365</b>
Personen in der Auswertung, n (%)	12 (100)	12 (100)	11 (92)
Symptom vorhanden, n (%)	1 (8)	1 (8)	0

<sup>1)</sup> Sicherheitspopulation.

<sup>2)</sup> Baseline ist definiert als die letzte Erhebung vor Beginn der Studienmedikation Delamanid.

Abkürzungen: OBR: Optimized Background Treatment Regimen.

### 3.2.4 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in Studie 233 nicht untersucht.

### 3.2.5 Sicherheit

Die Gruppe der 3- bis 5-Jährigen Kinder der Studie 233 wurde gemäß Protokoll mindestens 6 Monate mit Delamanid therapiert. Die Erhebung des Auftretens von UE erstreckte sich in Studie 233 ab Einnahme der ersten Dosis Delamanid bis Tag 365 ( $\pm 5$  Tage) in der Nachbeobachtungsphase und geht somit über die Behandlungsphase mit Delamanid hinaus. Die Behandlung mit OBR erfolgte gemäß der WHO-Empfehlungen. Angaben zur medianen Dauer der OBR-Behandlung wurden nicht identifiziert.

Eine Zusammenfassung der UE ab Beginn der Therapie mit Delamanid bis Tag 365 ( $\pm 5$  Tage) ist in Tabelle 31 dargestellt.

*Tabelle 31: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in Studie 233, Altersgruppe 3–5 Jahre*

<b>Studie 233, Altersgruppe 3–5 Jahre Zusammenfassung der UE Personen mit <math>\geq 1</math> Ereignis<sup>1)</sup></b>	<b>Delamanid plus OBR N = 12<sup>2)</sup> n (%)</b>
UE <sup>3)</sup>	12 (100)
Schwere UE	1 (8)
SUE	2 (17)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0

<sup>1)</sup> UE, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament begannen oder wenn das UE bereits zu Baseline bestand und schwerwiegend war, mit dem Studienmedikament im Zusammenhang stand oder zum Tod bzw. Abbruch, Unterbrechung oder Reduktion der Studienmedikation führte. Es wurden Personen nur für das schwerwiegendste von mehreren eines bestimmten nach MedDRA bestimmen UE gezählt.

<sup>2)</sup> Sicherheitspopulation.

<sup>3)</sup> Patientenrelevanz der zusammenfassenden Kategorie unklar.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OBR: Optimized Background Treatment Regimen; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads

Die aufgetretenen UE jeglichen Schweregrads ab Beginn der Therapie mit Delamanid bis Tag 365 ( $\pm 5$  Tage) sind nach Systemorganklassen und Preferred Term in Tabelle 32 dargestellt.

*Tabelle 32: UE mit Inzidenz  $\geq 10$  % in der Studie 233, Altersgruppe 3-5 Jahre*

<b>Studie 233, Altersgruppe 3–5 Jahre Personen mit <math>\geq 1</math> UE<sup>1)</sup> MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>Delamanid plus OBR N = 12<sup>2)</sup> n (%)</b>
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	<b>2 (17)</b>
Hypothyreose	2 (17)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>5 (42)</b>
Erbrechen	2 (17)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>2 (17)</b>
Fieber	2 (17)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>11 (92)</b>
Infektion der unteren Atemwege	3 (25)
Pneumonie	3 (25)
Infektion der oberen Atemwege	5 (42)

<b>Studie 233, Altersgruppe 3–5 Jahre Personen mit <math>\geq 1</math> UE<sup>1)</sup> MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>Delamanid plus OBR N = 12<sup>2)</sup> n (%)</b>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>4 (33)</b>
Hauteinriss	2 (17)
<b>Untersuchungen</b>	<b>4 (33)</b>
Kortikotropin im Blut erhöht	2 (17)
Leberfunktionstest erhöht	2 (17)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>4 (33)</b>
Hyperurikämie	4 (33)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>4 (33)</b>
Arthralgie	3 (25)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>4 (33)</b>
Kopfschmerzen	2 (17)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>2 (17)</b>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>2 (17)</b>

<sup>1)</sup> UE, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament begannen oder wenn das UE bereits zu Baseline bestand und schwerwiegend war, mit dem Studienmedikament im Zusammenhang stand oder zum Tod bzw. Abbruch, Unterbrechung oder Reduktion der Studienmedikation führte. Es wurden Personen nur für das schwerwiegendste von mehreren eines bestimmten nach MedDRA bestimmten UE gezählt.

<sup>2)</sup> Sicherheitspopulation.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OBR: Optimized Background Treatment Regimen; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Schwere unerwünschte Ereignisse

In der Altersgruppe der 3- bis 5- Jährigen ist in Studie 233 ab Einnahme der ersten Dosis Delamanid bis Tag 365 ( $\pm 5$  Tage) in der Nachbeobachtungsphase bei einer Person ein schweres UE aufgetreten. Dabei handelt es sich um ein Ereignis im Preferred Term „Pneumonie“.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Altersgruppe der 3- bis 5- Jährigen sind in Studie 233 ab Einnahme der ersten Dosis Delamanid bis Tag 365 ( $\pm 5$  Tage) in der Nachbeobachtungsphase bei 2 Personen SUE aufgetreten. Beide Personen wiesen SUE der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf. In folgenden Preferred Terms wurde jeweils ein SUE beobachtet: „Infektionen der unteren Atemwege“, „Orale Candidose“, „Pneumonie“ und „Vulvovaginale Candidose“.

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Delamanid

Die vorliegende Bewertung von Delamanid bezieht sich auf das AWG der MDR-TB bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann. Die Behandlung mit Delamanid soll in Kombination mit einer geeigneten Therapie aus mehreren Anti-TB-Medikamenten erfolgen, wobei nach Abschluss der Delamanid-Behandlung die Kombinationstherapie aus mehreren Anti-TB-Medikamenten entsprechend der WHO-Richtlinien fortgesetzt werden soll [1]. Für Erwachsene wird eine Dosierung von 100 mg BID Delamanid für 24 Wochen empfohlen. Die Dosierung für die 24-wöchige Behandlung von Kindern und Jugendlichen richtet sich nach dem Körpergewicht:

- $\geq 50$  kg: 100 mg BID.
- $\geq 30$  bis  $< 50$  kg: 50 mg BID.
- $\geq 20$  bis  $< 30$  kg: 50 mg an jedem Morgen und 25 mg an jedem Abend (Tabletten zur Suspension).
- $\geq 10$  bis  $< 20$  kg: 25 mg BID (Tabletten zur Suspension).

Die Zulassung von Delamanid im AWG der erwachsenen Patientinnen und Patienten wurde bereits am 27.04.2014 nach einer *Positive Opinion* am 21.11.2013 [4] als bedingte Zulassung erteilt. Eine Auflage der bedingten Zulassung war die Beendigung der Studie 213 und die Vorlage der Studienergebnisse. Die Zulassungserweiterungen auf die pädiatrische Population folgten am 27.10.2020 für Kinder und Jugendliche ab einem Körpergewicht von 30 kg (*Positive Opinion* 17.09.2020 [2]) und am 16.09.2021 für Kinder ab 10 kg Körpergewicht (*Positive Opinion* 22.07.2021 [3]).

Für die Nutzenbewertung von Delamanid in der Population der Erwachsenen werden Daten der randomisierten Studie 213 als bestverfügbare Evidenz herangezogen. Die Studie 213 war als konfirmatorische Studie zur pivotalen Delamanid-Studie 242-07-204 geplant. In Studie 213 wurden Erwachsene eingeschlossen, bei denen innerhalb von 60 Tagen vor Studienscreening eine MDR-TB-Diagnose dokumentiert worden war (siehe Kapitel 4.2.1, Studienpopulation). Die in Studie 213 eingesetzte Tagesdosis von Delamanid stimmt mit der empfohlenen Dosierung gemäß FI überein.

Die pivotale Studie 242-07-204, in der Delamanid in der Population der Erwachsenen ebenfalls im kontrollierten Vergleich untersucht wurde, wird nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. In dieser Studie wurde Delamanid nur für 8 Wochen verabreicht, sodass sich aus den Daten keine Aussagen zu Delamanid-Effekten der FI-konformen 24-wöchigen Verwendung ableiten lassen.

Für die Nutzenbewertung von Delamanid in der pädiatrischen Population wird die Teilpopulation der 3- bis 5-Jährigen der Studie 233 herangezogen. Studie 233 ist eine offene Studie ohne Vergleichsarm zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Delamanid in 4 unterschiedlichen Altersgruppen. In Studie 233 wurden nur Personen aufgenommen, die Studie 232, eine offene Phase-I-Studie mit 10-tägiger Behandlung mit Delamanid, abgeschlossen hatten. Für den Einschluss in die Studien 232 und 233 musste eine bestätigte Diagnose oder eine Verdachtsdiagnose einer MDR-TB vorliegen. Bis auf die Altersgruppe der 3- bis 5-Jährigen erfolgte in Studie 233 die Dosierung mit Delamanid nicht bzw. größtenteils nicht gemäß der FI, weshalb die anderen Altersgruppen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden konnten (siehe Kapitel 4.3.1 Studienmedikation). Aufgrund der fehlenden direkt vergleichenden Evidenz im pädiatrischen AWG verweist der pU auf einen Evidenztransfer von der erwachsenen auf die pädiatrische Patientenpopulation. Die Umsetz-

ung des Evidenztransfers ist jedoch nicht geeignet, um die Ergebnisse der Population der Erwachsenen auf jene der Kinder und Jugendlichen zu übertragen. Die Begründung dieser Einschätzung ist in Abschnitt 4.3.6 dargelegt.

## **4.2 AWG A: Erwachsene mit MDR-TB**

### **4.2.1 Design und Methodik der Studie 213**

#### **Zusammenfassung des Studiendesigns**

Die Nutzenbewertung für die erwachsenen Patientinnen und Patienten mit MDR-TB stützt sich auf die Studie 213, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Delamanid in Kombination mit einer optimierten Hintergrundtherapie (OBR) bei erwachsenen Personen mit pulmonaler MDR-TB. Die Studie umfasst eine Screening-bzw. Pretreatment-Periode (21 Tage), eine 26-wöchige Behandlungsperiode, in der Delamanid bzw. Placebo in Kombination mit einer OBR-Therapie angewendet werden, eine OBR-Weiterbehandlungsperiode (12–18 Monate) und eine Follow-up-Periode zur Nachbeobachtung (6–12 Monate). Die Studiendauer betrug für die Studienteilnehmenden planmäßig 30 Monate. Es wurden 511 Personen in die Studie eingeschlossen. Die Randomisierung zu den Gruppen im Verhältnis 2:1 erfolgte stratifiziert nach dem Risiko für eine verzögerte SCC:

- Stratum 1: Hohes Risiko aufgrund einer Ko-Infektion mit HIV.
- Stratum 2: Hohes Risiko aufgrund bilateraler Kavernen bei Personen ohne HIV-Infektion.
- Stratum 3: Niedriges Risiko (keine HIV-Infektion und keine bilateralen Kavernen).

Für die statistischen Analysen wurden Stratum 1 und 2 zum Stratum „Hohes Risiko für eine verzögerte SCC“ zusammengefasst.

Der primäre Endpunkt der Studie 213 war definiert als die „Verteilung der Zeit bis zum Auftreten der SCC unter Verwendung des MGIT-Systems während der 6-monatigen Behandlung“. Weitere Endpunkte sind u. a. Gesamtmortalität, UE, Heilung gemäß des vom Prüfpersonal nach WHO-Kriterien bewerteten Behandlungsergebnisses am Ende der OBR-Behandlung, Therapieerfolg gemäß Behandlungsergebnis nach 30 Monaten, klinische Anzeichen und Symptome sowie aus der SCC abgeleiteten Endpunkte. Patientenberichtete Endpunkte wurden nicht erhoben.

Die Studie ist abgeschlossen. Für die Nutzenbewertung liegen die finalen Auswertungen zum Studienende vom 04.07.2016 vor.

#### **Studienpopulation**

Es wurden 341 Personen zum Delamanid-Arm und 170 zum Placebo-Arm der Studie 213 randomisiert (ITT-Population). Die Studienpopulation definierte sich über a) eine TB-positive Kultur mit dokumentierter Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin basierend auf einer Sputumprobe, die nicht mehr als 60 Tage vor Screeningbeginn entnommen wurde, oder über b) einen für säurefeste Bakterien positiven Sputumabstrich oder einen positiven TB-Schnelltest basierend auf einer Sputumprobe, die nicht mehr als 60 Tage vor Screeningbeginn entnommen wurde, zusammen mit einem positiven Schnelltest auf Resistenz gegenüber Rifampicin allein oder gegen Rifampicin und Isoniazid. Zudem wiesen die Patientinnen und Patienten einen mit TB konsistenten Thorax-Röntgenbefund zum Screening auf, mit Ausnahme von Personen mit HIV, bei denen der Röntgenbefund auch atypisch für TB ausfallen konnte.

Bei nicht allen randomisierten Personen konnte zu Baseline der Nachweis für eine MDR-TB mittels Flüssigkultur erbracht werden: Nur bei 66 % der Studienteilnehmenden im Delamanid-Arm und 59 % im Placebo-Arm wurde die MDR-TB mit einer *M. tuberculosis*-positiven Kultur gemäß MGIT an Tag -1 oder 1 und einem Nachweis einer Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin bestätigt. Diese Patientinnen und Patienten bilden die mITT-Population der Studie 213 (N = 327). Es konnten keine Informationen identifiziert werden, aus welchen Gründen die MDR-TB bei ca. einem Drittel der ITT-Population zu Baseline nicht bestätigt werden konnte (z. B. nicht erfolgreiche Sputumprobennahme zu Baseline, Kontamination oder negativer Befund gemäß MGIT) und ob bspw. innerhalb der 1. Woche gemäß dieser Kriterien oder zu Studienbeginn anhand anderer Nachweisverfahren ein positiver Befund dokumentiert werden konnte. Informationen zur näheren Charakterisierung dieser Patientinnen und Patienten von Seiten des pU sind wünschenswert, um beurteilen zu können, ob ein relevant hoher Anteil an Patientinnen und Patienten der ITT-Population doch keine MDR-TB aufwies. Ergänzend zur ITT-Population werden daher in der Nutzenbewertung Auswertungen der mITT-Population herangezogen, die Personen mit einem zu Baseline mittels Flüssigkultur bestätigten MDR-TB-Befund umfasste.

Die randomisierten Studienteilnehmenden wiesen ein Alter zwischen 18 und 68 Jahren auf (Median 32 bzw. 31 Jahre) und waren mehrheitlich männlich (Tabelle 14). Sie wurden in Studienzentren in Peru (30 %), den Philippinen (25 %), Europa (25 %) und Südafrika (20 %) untersucht. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten (72 %) wurde in das Stratum der Niedrig-Risiko-Population für eine verzögerte SCC randomisiert und wies einen negativen HIV-Status und keine oder nur unilaterale Kavernen auf. 9 % der Personen der ITT-Population war HIV-positiv und 19 % waren durch einen HIV-negativen Status und bilaterale Kavernen charakterisiert. Diese Personen bildeten für die Auswertungen das Stratum der Hoch-Risiko-Population für eine verzögerte SCC. Mit 96 % der Studienteilnehmenden hatten fast alle Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn mindestens eine TB-Behandlung erhalten. Bei mehr als der Hälfte der Untersuchten wurde bereits eine Therapie mit Second-Line-Medikamenten eingesetzt; Third-Line-Medikamente kamen als Vorbehandlung nur selten zum Einsatz. Unterschiede in diesen Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen der ITT-Population wurden nicht identifiziert. Informationen zur Krankheitsdauer liegen nicht vor.

Die ITT- und die mITT-Population waren mit Ausnahme des MDR-TB-Befunds zu Baseline hinsichtlich der erhobenen Baseline-Charakteristika im Wesentlichen vergleichbar. Geringe Unterschiede sind im Anteil der eingeschlossenen Personen mit HIV-Infektion sichtbar (9 % in der ITT-Population und 5–6 % in der mITT-Population).

Bezüglich Resistenzen gegenüber Antibiotika zu Baseline liegt in der ITT-Population zum Teil ein hoher Anteil an fehlenden Daten vor, sodass zur Beschreibung der Resistenzsituation die mITT-Population herangezogen wird (Tabelle 14). Ca. drei Viertel der Personen der mITT-Population wies eine MDR-TB auf. 18 % der Studienteilnehmenden war durch eine pre-XDR-TB (Pre-Extensively Drug-Resistant Tuberculosis) und wenige Untersuchte durch eine XDR-TB (4 % im Delamanid-Arm bzw. 2 % im Placebo-Arm) gekennzeichnet. Die Patientinnen und Patienten mit XDR-TB waren gemäß Studienprotokoll von der Studie ausgeschlossen. Es wurden folgende Anteile an Personen mit Resistenzen gegenüber Fluorchinolone, Injectables (Amikazin, Kanamycin, Capreomycin), Pyrazinamid und Ethambutol im Delamanid- und Placebo-Arm der mITT-Population dokumentiert: Resistenz gegenüber jeglichen Fluorchinolonen bei 12 bzw. 6 %; Resistenz gegenüber Injectables bei 15 bzw. 18 %; Resistenz gegenüber Pyrazinamide bei jeweils 61 % und Resistenz gegenüber Ethambutol bei 40 bzw. 37 %. Damit sind bezogen auf die mITT-Population die Behandlungsgruppen in Bezug auf Resistenzen vergleichbar, mit Ausnahme der leichten Unterschiede im Anteil der Personen mit einer Resistenz gegenüber Fluorchinolone.

### **Studienmedikation**

Delamanid bzw. Placebo sollte in Studie 213 laut Studienprotokoll für 26 Wochen in Kombination mit einer OBR-Behandlung angewendet werden. Die Dosierung von Delamanid betrug 100 mg BID für 2 Monate gefolgt von 200 mg einmal täglich für 4 Monate. Das bedeutet, dass abweichend von der FI ab Monat 3 die Tagesdosis Delamanid nicht auf 2 Gaben aufgeteilt, sondern auf einmal verabreicht wurde. Zudem wurde in der Studie Delamanid 2 Wochen länger angewendet, als in der FI empfohlen. Die Auswirkung dieser Abweichungen auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf das AWG wird als gering bewertet.

Die Auswahl der OBR-Behandlung erfolgte gemäß WHO-Behandlungsrichtlinien und nationaler Behandlungsstandards und umfasste in der Regel mindestens 4 Wirkstoffe (wenn möglich 5) aus Anti-TB-Wirkstoffklassen, auf die der Erreger nachweislich empfindlich war bzw. wahrscheinlich empfindlich wäre. Die OBR-Weiterbehandlung nach Abschluss der Delamanid-Behandlung war für 12 bis 18 Monate vorgesehen.

Alle randomisierten Patientinnen und Patienten erhielten mindestens eine Dosis Delamanid bzw. Placebo und bildeten damit die Safety-Population. Im Median wurde die Studienmedikation in beiden Behandlungsarmen 188 Tage verabreicht (Tabelle 15). Der Anteil an Abbrüchen der Studienmedikation vor Ende der 6-monatigen Behandlungsperiode war mit 13 % im Delamanid-Arm und 14 % im Placebo-Arm vergleichbar (Tabelle 13). Fast alle randomisierten Personen (98 bzw. 96 %) erreichten eine Compliance der Delamanid-bzw. Placebo-Einnahme von 80 bis 100 % (Tabelle 15).

Alle randomisierten Patientinnen und Patienten, außer einer Person im Placebo-Arm, haben eine OBR-Behandlung erhalten. Informationen zu den eingesetzten Medikamenten der OBR-Behandlung sind Tabelle 16 in Kapitel 3.1.1 zu entnehmen. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden nicht identifiziert. Angaben zur Dauer der Exposition mit OBR liegen nicht als kontinuierliche Variable, sondern nur in Form von Kategorien zur Behandlungsdauer vor (Tabelle 15). Der Anteil der Personen in den Kategorien war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Mit 70 % im Delamanid-Arm und 67 % im Placebo-Arm wurde die Mehrheit der Patientinnen und Patienten über 18 Monate mit OBR behandelt.

### **Verzerrungspotential und sonstige Aspekte**

Das Verzerrungspotential der Studie 213 auf Studienebene wird als niedrig bewertet (Tabelle 11).

Gemäß Fallzahlplanung sollten 200 Personen im Delamanid-Arm und 100 Personen im Kontrollarm berücksichtigt werden. Die geplante Fallzahl wurde auch in der mITT-Population, welche die primäre Analysepopulation für den primären Endpunkt der Studie darstellt, erreicht, sodass von keinen Einschränkungen in der statistischen Power aufgrund einer geringeren Fallzahl pro Gruppe in der mITT-Population ausgegangen wird.

## 4.2.2 Mortalität

In Studie 213 wurde mit einem relativen Risiko von 1,12 (95%-KI: [0,50; 2,53];  $p = 0,7815$ ) kein Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen der Behandlung mit Delamanid und Placebo beobachtet. Das Verzerrungspotential dieses Ergebnisses wird als niedrig eingeschätzt.

### Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität

Bei niedrigem Verzerrungspotential zeigte sich basierend auf Studie 213 für das AWG der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit MDR-TB kein Effekt von Delamanid im Vergleich zu Placebo auf die Gesamtmortalität.

## 4.2.3 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU Daten der Studie 213 zum Anteil der Personen mit einer SCC zu Monat 2 bzw. 6, zur Zeit bis zur Erregerfreiheit im Auswurf während der 6-monatigen Delamanid-Behandlung, zur Zeit bis zur dauerhaften SCC, zu den vom Prüfpersonal bewerteten Behandlungsergebnissen (Heilung) und zum Behandlungsergebnis nach 30 Monaten (Therapieerfolg) vor. Die Patientenrelevanz der Zeit bis zur dauerhaften SCC zu Monat 30 wird als unklar bewertet und die Ergebnisse in der Nutzenbewertung ergänzend als Annäherung an das Konstrukt der Dauer der Isolation abgebildet (siehe Tabelle 19). Die Ergebnisse der anderen Operationalisierungen zu SCC bzw. Erregerfreiheit werden aufgrund des nur 2- bzw. 6-monatigen Beobachtungszeitraums und der damit verbundenen Unsicherheit hinsichtlich eines langfristigen Effekts nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse zum Behandlungsergebnis werden in der Nutzenbewertung in der Operationalisierung „Heilung“ berücksichtigt. Das Behandlungsergebnis nach 30 Monaten (Therapieerfolg) wird nicht separat herangezogen, da die Operationalisierung des Therapieerfolgs der Operationalisierung der dauerhaften SCC zu Monat 30 entspricht. Die detaillierten Begründungen zu diesen Einschätzungen sind in Kapitel 2.3.2 dargelegt.

Zusätzlich wird der Endpunkt „Klinische Anzeichen und Symptome“ der TB in der Nutzenbewertung als patientenrelevant betrachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen.

### Heilung

Für die ITT-Population der Studie 213 wurde kein Unterschied in der Heilungsrate zwischen Delamanid und Placebo beobachtet (Relatives Risiko: 1,02 (95%-KI: [0,92; 1,13]);  $p = 0,7209$ ). Die Analysen in der ITT- und mITT-Population zeigten konsistente Ergebnisse.

Das Verzerrungspotential dieser Ergebnisse wird als niedrig eingeschätzt.

### Klinische Anzeichen und Symptome

Es liegen deskriptive Daten zu klinischen Anzeichen und Symptomen („Husten“, „Hämoptyse“, „Dyspnoe“, „Brust-/Thoraxschmerz“, „Nächtliches Schwitzen“, „Appetitverlust“ und „Fiebriges Gefühl“) zum Zeitpunkt des Screenings und zu den Visiten bis zum Ende der OBR-Behandlung vor. Bezogen auf die ITT-Population konnte bis Monat 18 ein ausreichend hoher Anteil an Personen in der Auswertung berücksichtigt werden. In beiden Behandlungsarmen zeigte sich über den Studienverlauf gleichermaßen eine Verringerung der Symptomatik bis Monat 18 (Tabelle 21).

Das Verzerrungspotential dieser Ergebnisse wird als niedrig eingeschätzt.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität**

Bei niedrigem Verzerrungspotential zeigte sich basierend auf Studie 213 für das AWG der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit MDR-TB kein Effekt von Delamanid auf die Morbidität im Vergleich zu Placebo.

#### **4.2.4 Lebensqualität**

Der Effekt von Delamanid auf die Lebensqualität erwachsener Patientinnen und Patienten mit MDR-TB kann nicht beurteilt werden. Es sind keine Daten zur Lebensqualität verfügbar.

#### **4.2.5 Sicherheit**

Die vorliegenden Auswertungen zur Sicherheit von Delamanid beziehen sich auf TEAE, die definiert waren als Ereignisse, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments aufgetreten sind und Ereignisse, die von Baseline fortbestanden und sich verschlimmerten, schwerwiegend waren, im Zusammenhang mit dem Arzneimittel standen oder zum Tod bzw. Absetzen, Unterbrechen oder Reduzieren des Arzneimittels führten. UE wurden bis zum Studienende erhoben. Informationen zur Beobachtungsdauer wurden nicht identifiziert. Aus den Informationen zur medianen Behandlungsdauer mit Delamanid/Placebo, zu den Abbruchraten während der 6-monatigen Delamanid-/Placebo-Behandlung und der Gesamtstudienabbruchrate ergeben sich keine Hinweise auf Unterschiede in der Beobachtungszeit. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass die berichteten UE zum Teil auch krankheitsbedingte Ereignisse abbilden.

Das Auftreten von UE war zwischen den beiden Studienarmen der Studie 213 vergleichbar. Es wurde bei 24 % der Personen im Delamanid- und bei 22 % im Placebo-Arm mindestens ein schweres TEAE beobachtet. Schwerwiegende TEAE sind bei 26 bzw. 28 % aufgetreten. Jeweils bei 2 % der Patientinnen und Patienten führten UE zum Abbruch der Studienmedikation. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Das Verzerrungspotential dieser Ergebnisse wird als unklar eingeschätzt. Es bestehen Unklarheiten, ob die Randomisierungsstrata in der Analyse berücksichtigt wurden. Basierend auf dem gewählten Test wird vermutet, dass es sich um eine stratifizierte Analyse handelt.

Bei TEAE jeglichen Schweregrads (Tabelle 23) zeigten sich in den Systemorganklassen „Erkrankungen des Nervensystems“ (56 vs. 47 %) und „Psychiatrische Erkrankungen“ (43 vs. 54 %) numerische Unterschiede zwischen Delamanid und Placebo. Die Inzidenz schwerer TEAE auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms lag in beiden Behandlungsarmen jeweils unter 5 %. Eine Ausnahme bildet die Systemorganklasse „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ mit 3 % im Delamanid-Arm und 5,3 % im Placebo-Arm. Die mit einer Inzidenz  $\geq 5$  % in mindestens einem Studienarm aufgetretenen schwerwiegenden TEAE beziehen sich auf die Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (8 vs. 7 %), „Psychiatrische Erkrankungen“ (5 vs. 2 %) und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (4 vs. 7 %). Die Auswertungen zu den UE auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms erfolgten nur deskriptiv. Statistische Analysen liegen nicht vor.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit**

Bei unklarem Verzerrungspotential zeigte sich basierend auf Studie 213 für das AWG der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit MDR-TB kein Effekt von Delamanid auf das Auftreten von schweren und schwerwiegenden TEAE sowie für Therapieabbrüche aufgrund von UE im Vergleich zu Placebo. Einschränkend wird angemerkt, dass für den Vergleich der Behandlungsgruppen auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms nur deskriptive Auswertungen vorliegen.

## 4.3 AWG B

### 4.3.1 Design und Methodik der Studie 233

#### Zusammenfassung des Studiendesigns

Die Nutzenbewertung für Kinder und Jugendliche mit MDR-TB stützt sich auf die Studie 233, einer offenen, unkontrollierten Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Delamanid bei Kindern und Jugendlichen mit MDR-TB. In der Studie wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 0 Monaten bis 17 Jahren in 4 Alterskohorten untersucht. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Altersgruppe 3 (3–5 Jahre; N = 12) relevant. Die Studie gliedert sich in vier Phasen: Scening/Baseline, Behandlungsphase, Nachbehandlungsphase und Follow-up-Phase. In der Behandlungsphase mit einer Dauer von bis zu 182 Tagen werden Patientinnen und Patienten mit altersabhängigen Dosen mit Delamanid und einer OBR behandelt. In der Nachbehandlungs- und der Follow-up-Phase wird die Behandlung auf OBR reduziert. Die Nachbeobachtung erstreckt sich bis maximal Studienmonat 24.

Patientinnen und Patienten konnten nur in Studie 233 aufgenommen werden, wenn sie vorher Studie 232 abgeschlossen hatten. In der Phase-I Studie 232 wurde Delamanid inkl. OBR über eine sehr kurze Dauer von 10 Tagen verabreicht, weshalb diese Studie nicht zur Nutzenbewertung herangezogen wird.

Studie 233 ist abgeschlossen und es liegt für die Nutzenbewertung die finale Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse vor. Von den 12 Patientinnen und Patienten im Alter von 3 bis 5 Jahren haben 11 Personen die Studie abgeschlossen, eine Person hat die Studie aufgrund von UE abgebrochen.

#### Studienpopulation

Die Studienpopulation der 3- bis 5-jährigen Kinder besteht aus je 6 Jungen und Mädchen, die entweder im Studienzentrum auf den Philippinen (n = 8) oder in Südafrika (n = 4) behandelt und untersucht wurden. Eine bestätigte Diagnose einer MDR-TB inkl. einer Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin wiesen 3 der Kinder (25 %) auf. 8 Kinder (67 %) hatten eine wahrscheinliche MDR-TB, da diese Kontaktpersonen von MDT-TB-positiv getesteten Personen waren und ein Kind (8 %) wies eine vermutete MDR-TB auf. Zur Resistenz der TB der untersuchten Kinder liegen keine weiteren detaillierten Informationen vor. Die Definition einer vermuteten MDR-TB ist in den Studienunterlagen nicht ersichtlich. 75 % der untersuchten 3- bis 5-Jährigen zeigten eine pulmonale TB, 3 der 12 Kinder zeigten sowohl eine pulmonale als auch extrapulmonale TB. Zur Krankheitsdauer liegen keine Angaben vor, aber alle für die Nutzenbewertung herangezogenen Kinder wurden bereits mit zwei Therapielinien gegen TB vorbehandelt.

Die Mehrheit der Kinder (n = 11, 92 %) zeigen zu Baseline Befunde im Röntgenbild des Thorax, die auf eine TB hindeuten. Das mediane Körpergewicht liegt in der Altersgruppe bei 14,4 kg mit einer Spanne von 10,3 bis 20,5 kg.

Informationen zu einer möglichen HIV-Infektion, Vorliegen von Kavernen oder vorangegangenen abgebrochenen Therapien gegen TB, die mögliche Prognosefaktoren darstellen, liegen für die pädiatrische Population nicht vor.

## Studienmedikation

Die Patientinnen und Patienten der Studie 233 erhielten 183 Tage Delamanid in Kombination mit OBR. Die Dosierung von Delamanid wurde zum Zeitpunkt der Aufnahme in Studie 232 (Phase-I-Vorgängerstudie zu Studie 233) festgelegt und im Übergang in Studie 233 für die Altersgruppen 1–3 nicht verändert. Für die Kinder ab Geburt bis 2 Jahren erfolgte bei Übergang in Studie 233 eine Anpassung der Dosis entsprechend dem derzeitigen Körpergewicht. Die Dosierung in Studie 233 erfolgte größtenteils altersabhängig und nicht wie in der FI beschrieben nach Körpergewicht. Anhand der Lagemaße und Extremwerte (siehe Tabelle 31) zum Körpergewicht ist ersichtlich, dass nahezu alle 3- bis 5-jährigen Kinder mit 25 mg BID Delamanid FI-konform behandelt wurden.

In den übrigen Altersgruppen erfolgte die Dosierung mit Delamanid, nach Abgleich mit den Lage- und Streuungsmaßen zum Gewicht zu Baseline, nicht oder zum großen Teil nicht gemäß FI. In der Altersgruppe 0–2 Jahre waren die Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von unter 10 kg nicht von der Zulassung für Delamanid umfasst. Die Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von über 10 kg erhielten abweichend von der FI 10 mg BID Delamanid. Gemäß FI sollten Kinder mit einem Körpergewicht  $\geq 10$  bis  $< 20$  kg jedoch 25 mg BID Delamanid erhalten. Die Altersgruppe 2 (6–11 Jahre) erhielt 50 mg BID Delamanid. Diese Patientinnen und Patienten zeigten im Median ein Körpergewicht von 24,8 kg mit einer Spanne von 15,9 bis 34,5 kg. Mindestens die Hälfte dieser Teilpopulation wurde nicht FI-konform behandelt, da die in der Studie verabreichte Dosierung für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 30$  bis  $< 50$  kg gemäß FI vorgesehen ist. Die Gruppe 1 der Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren wurde in der Studie mit 100 mg BID Delamanid behandelt. Diese Patientinnen und Patienten zeigten ein medianes Körpergewicht von 38,9 kg mit einer Spanne von 26,9 bis 45,4 kg und hätten laut FI 50 mg BID Delamanid erhalten müssen. Aufgrund der Dosierung von Delamanid, die nicht bzw. größtenteils nicht FI-konform erfolgte, wurden die Altersklassen 1, 2 und 4 nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Die spezifischen Medikamente der OBR wurden für jede Patientin und jeden Patienten individuell vom leitenden ärztlichen Personal mit klinischer Expertise in der Behandlung und dem Management der pädiatrischen MDR-TB ausgewählt. Die Auswahl und Verabreichung der Behandlungsmedikamente erfolgte in der Regel auf Grundlage der WHO-Richtlinien [11] in Verbindung mit den Richtlinien der nationalen TB-Programme. Das leitende ärztliche Personal der Studienzentren konnte die OBR für jede Studienperson jederzeit während der Studie auf Grundlage der Patientenverträglichkeit und der Ergebnisse zu Resistenzen ändern.

## Verzerrungspotential

Das Verzerrungspotential der Studie 233 wird aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch bewertet.

### 4.3.2 Mortalität

Die Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheit bis Studientag 365 (+ 5 Tage) erhoben. Der letzte geplante Kontakt mit den Patientinnen und Patienten erfolgte zu Monat 24 (+ 2 Monate) zur Erhebung des Behandlungserfolgs. Zum Zeitpunkt des letzten Kontakts war eine Person in der Altersgruppe 3–5 Jahre verstorben und eine Person Lost to Follow-up. Die verstorbene Person durchlief die Therapie mit Delamanid in Studie 233, erlitt an Tag 281 UE („Pneumonie“ und „Vulvovaginale Candidose“) infolge derer sie an Tag 373 verstarb.

Aufgrund des fehlenden Vergleichs und des geringen Stichprobenumfangs kann keine verlässliche Aussage zur Mortalität in der mit Delamanid behandelten pädiatrischen Population abgeleitet werden.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität**

Aufgrund der geringen Stichprobenumfangs, der geringen Ereigniszahl und des fehlenden Vergleichs kann der Effekt von Delamanid auf die Mortalität in der pädiatrischen Population nicht abschließend beurteilt werden.

### **4.3.3 Morbidität**

In der Kategorie „Morbidität“ wird der Endpunkt „Behandlungserfolg“ in der Operationalisierung „Heilung“ und „Anzeichen und Symptomatik“ der TB als patientenrelevant erachtet. Aufgrund der Lücken in der Beschreibung der Operationalisierung, kann die Erhebung und die Validität dieser Endpunkte jedoch nicht abschließend beurteilt werden (siehe Kapitel 2.3.2). Die Ergebnisse werden für die vorliegende Nutzenbewertung von Delamanid in der pädiatrischen Population lediglich ergänzend dargestellt (siehe Abschnitt 3.2.3).

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität**

Der Effekt von Delamanid auf die Morbidität kann nicht beurteilt werden, da aufgrund der Lücken in der Operationalisierung keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Morbidität berücksichtigt wurden.

### **4.3.4 Lebensqualität**

Endpunkte der Kategorie „Lebensqualität“ wurden in Studie 233 nicht erhoben.

### **4.3.5 Sicherheit**

Die vorliegenden Ergebnisse zur Sicherheit in der pädiatrischen Population beziehen sich auf die Gruppe der 3- bis 5-jährigen Kinder. Die Kinder wurden gemäß Protokoll mindestens 6 Monate mit Delamanid therapiert. Die Erhebung zum Auftreten von UE erstreckte sich ab Einnahme der ersten Dosis Delamanid bis Tag 365 in der Nachbeobachtungsphase und geht somit über die Behandlungsphase mit Delamanid hinaus. Die Behandlung mit OBR erfolgte gemäß WHO-Leitlinien. Angaben zur medianen Beobachtungszeit für Sicherheit sind nicht verfügbar, jedoch ist aus dem Verlauf der Studie ersichtlich, dass bis auf eines alle Kinder die Visite zu Tag 365 absolvierten und somit die Beobachtungsphase für die Sicherheitserhebung abgeschlossen haben.

Bezüglich der Sicherheitserhebung ist anzumerken, dass die in Studie 233 untersuchten Patientinnen und Patienten bereits in Studie 232 mit Delamanid über eine Dauer von 10 Tagen vorbehandelt wurden. Sicherheitsereignisse, die zeitnah nach Beginn der Therapie mit Delamanid in Studie 232 auftraten und über eine lange Dauer fortbestanden, wurden in der Sicherheitserhebung der Studie 233 nicht dokumentiert. Auch UE, die zwischen Einschluss in Studie 233 und Beginn der Behandlung mit Delamanid auftraten, wurden bei der Ergebnisdarstellung im Studienbericht nicht berücksichtigt. Sicherheitsereignisse, die zeitnah nach Beginn der Therapie mit Delamanid in Studie 232 auftraten, über eine lange Dauer fortbestanden und bei längerer Therapie mit Delamanid eine Verschlimmerung aufwiesen, wurden in Studie 233 erfasst. Da die Sicherheitserfassung nicht kontinuierlich ab Beginn der Studie 232 bis Ende der Studie 233 erfolgte, sondern mindestens eine Unterbrechung von

2 Wochen vorlag, können sich UE in dieser Zeit zurückgebildet oder in ihrer Schwere verändert haben. Ein vollständiges Bild zur Sicherheit ab erster Dosis Delamanid über eine Dauer von 24 Wochen ist mit den durchgeführten Studien nicht möglich.

In den Ergebnisberichten der Studie 232 wurde in der Gruppe der 3- bis 5-Jährigen bei einer Expositionsdauer mit Delamanid von 10 Tagen nur bei einer Person ein SUE, in Form einer Hepatitis in der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, dokumentiert; dieses Ereignis bildete sich zurück. Es wurden keine schweren UE in Studie 232 berichtet. UE jeglichen Schweregrads traten in Studie 232 in der relevanten Population der 3- bis 5-Jährigen bei 9 von 12 Kindern (75 %) auf. Bei diesen Ereignissen ist jedoch die Patientenrelevanz unklar, da hiervon auch Ereignisse, wie Abweichungen von Laborparametern, ohne unmittelbaren Symptombefund umfassen sein können. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass schwere oder schwerwiegende Sicherheitsereignisse in Studie 233, trotz einer Vorbehandlung mit Delamanid, valide erfasst werden konnten.

Alle 12 untersuchten Kinder im Alter von 3 bis 5 Jahren berichteten in Studie 233 das Auftreten eines UE jeglichen Schweregrads (Tabelle 32). Schwere UE traten bei einem Kind in Form einer Pneumonie auf; SUE berichteten 2 Kinder in der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Zu beachten ist, dass die berichteten UE auch krankheitsbedingte Ereignisse umfassen können.

Aufgrund des fehlenden Vergleichs und des geringen Stichprobenumfangs kann keine verlässliche Aussage zur Sicherheit in der mit Delamanid behandelten pädiatrischen Population abgeleitet werden.

#### **Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit**

Aufgrund der geringen Stichprobenumfangs, der geringen Ereigniszahl und des fehlenden Vergleichs kann der Effekt von Delamanid auf die Sicherheit in der pädiatrischen Population nicht abschließend beurteilt werden.

#### **4.3.6 Evidenztransfer**

In Modul 4 des Dossiers stellt der pU neben der Evidenz zur pädiatrischen Population im AWG B auf einen Evidenztransfer von der erwachsenen auf die pädiatrische Population ab. Der Ansatz des pU, Studienergebnisse von Erwachsenen auf die für die vorliegende Bewertung relevante Population von Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden vergleichenden Daten für die relevante Population nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung des pU hierfür nicht geeignet. Ein Zusatznutzen von Delamanid lässt sich aus den Daten der Teilpopulation der Erwachsenen aus Studie 213 nicht übertragen. Dies ist maßgeblich dadurch begründet, dass Unterschiede in prognostischen Faktoren, wie Alter und Geschlecht, zwischen den Erwachsenen und der pädiatrischen Population vorliegen. Wie im Bericht des Robert Koch-Instituts (RKI) zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland [9] dargelegt, sinkt der Anteil der erfolgreich behandelten Patientinnen und Patienten mit zunehmendem Alter und weist einen Geschlechtsunterschied auf. Der Behandlungserfolg liegt deutlich höher bei weiblichen im Vergleich mit männlichen Erwachsenen. Dieser Einfluss durch das Geschlecht ist jedoch bei Kindern und Jugendlichen mit TB nicht vorhanden. Da in Studie 213 der Anteil der Männer dem der Frauen deutlich überwiegt, erscheint die Population der Studie 213 nicht geeignet, um die daraus generierte Evidenz auf Kinder und Jugendliche zu übertragen.

Darüber hinaus kann der Einfluss anderer prognostischer Faktoren der Heilung der TB nicht abschließend bewertet werden. Für einige der prognostischen Faktoren, wie Auftreten von Kavernen, HIV-Ko-Infektion, Mehrfachresistenzstatus oder XDR-Status der TB, liegen zwar Informationen für die

untersuchte erwachsene Population in der Studie 213 vor, nicht aber für die pädiatrische Population. Angaben zum Abbruch einer vorherigen TB-Behandlung oder Tabakexposition (aktiv, passiv) sind weder für die erwachsene noch für die pädiatrische Patientenpopulation verfügbar. Somit kann die Ähnlichkeit zwischen der pädiatrischen und erwachsenen Population nicht abschließend beurteilt werden. Eine Recherche zur Prävalenz der genannten prognostischen Faktoren in der pädiatrischen Zielpopulation liegt nicht vor, ebenso wie eine Recherche nach relevanten prognostischen Faktoren des Behandlungserfolgs einer MDR-TB in den betrachteten Patientenpopulationen. Es bleibt daher offen, ob noch weitere Faktoren prognostischen Charakter aufweisen, die für die Nutzenbewertung noch nicht in Erwägung gezogen wurden und inwiefern die genannten Faktoren und weitere prognostische Kriterien den Evidenztransfer von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche im vorliegenden AWG beeinflussen.

Des Weiteren weist die Operationalisierung der Endpunkte in der pädiatrischen Population große Lücken auf. Die Erhebung der Endpunkte „Behandlungserfolg“ und „Anzeichen und Symptome“ der TB-Erkrankung kann aufgrund der Lücken in Studie 233 nicht mit der Erhebung in Studie 213 hinsichtlich der Ähnlichkeit der Erhebung beurteilt werden. Grundsätzlich sollte die Erhebung der Heilung der Symptomatik keine Unterschiede zwischen der erwachsenen und pädiatrischen Population aufweisen. Jedoch ist die Gewinnung von Proben zum Erregernachweis bei Kindern, wegen der paucibiliären Form der TB und der Schwierigkeit Sputumproben abzugeben, möglicherweise eingeschränkt.

In der Gesamtschau erscheint die Übertragung der Ergebnisse der erwachsenen Population aus Studie 213 auf die pädiatrische Zielpopulation nicht möglich, um den Zusatznutzen für Delamanid im vorliegenden AWG zu quantifizieren.

## **4.4 Weitere Aspekte**

### **Resistenzuntersuchung**

Nach Kapitel 5 § 5 Absatz 5 Satz 1 VerfO soll bei der Bewertung des Zusatznutzens von Antibiotika die Resistenzsituation berücksichtigt werden. In Studie 213 wurden Daten zur Resistenzsituation zu Baseline erhoben, wobei nicht von allen Patientinnen und Patienten Daten zu allen untersuchten Antibiotika gewonnen werden konnten. Die vorliegenden Daten zur Resistenzsituation zu Studienbeginn sind in Kapitel 4.2 (Abschnitt Studienpopulation) zusammengefasst.

In Studie 233 wurde von einem Teil der Patientinnen und Patienten Daten zur Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin erhoben. Bei 3 von 12 Kindern und Jugendlichen, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind, wurde eine Resistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin festgestellt.

## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Delamanid ist zugelassen zur Anwendung im Rahmen einer geeigneten Kombinationsbehandlung für MDR-TB bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, wenn eine andere wirksame Behandlung aufgrund von Resistenzen oder aus Gründen der Verträglichkeit nicht zusammengestellt werden kann. Die Nutzenbewertung von Delamanid erfolgt für die erwachsene und pädiatrische Population getrennt.

### **AWG A: Erwachsene mit MDR-TB**

Die Nutzenbewertung für AWG A basiert auf der konfirmatorischen Studie 213, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Delamanid in Kombination mit einer optimierten Standard-Kombinationsbehandlung bei erwachsenen Personen mit pulmonaler MDR-TB. Es liegen die Daten zum Studienende vom 04.07.2016 vor.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie 213 werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Delamanid ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem ( $\uparrow$ ) oder niedrigem ( $\uparrow\uparrow$ ) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem ( $\downarrow$ ) oder niedrigem ( $\downarrow\downarrow$ ) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied ( $\leftrightarrow$ ) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und zu den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.1 der Nutzenbewertung.

Tabelle 33: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie 213

Studie 213 Darstellung der Ergebnisse	Delamanid plus OBR N = 341 <sup>1)</sup>		Placebo plus OBR N = 170 <sup>1)</sup>		Delamanid vs. Placebo RR [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup>	Effekt
	N <sup>2)</sup>	Personen mit Ereignis, n (%)	N <sup>2)</sup>	Personen mit Ereignis, n (%)		
<b>Mortalität</b>						
Gesamtmortalität	340	18 (5,3)	170	8 (4,7)	1,12 [0,50; 2,53]; 0,7815	↔
<b>Morbidität</b>						
Heilung	339	264 (77,9)	170	130 (76,5)	1,02 [0,92; 1,13]; 0,7209	↔
Klinische Anzeichen und Symptome <sup>4)</sup>						
<i>Brustschmerz</i>						
Screening	341	139 (40,8)	170	83 (48,8)		- n. b.
Monat 18	287	16 (5,6)	146	11 (7,5)		
<i>Husten</i>						
Screening	341	315 (92,4)	170	161 (94,7)		- n. b.
Monat 18	287	57 (19,9)	146	35 (24,0)		
<i>Dyspnoe</i>						
Screening	341	164 (48,1)	170	79 (46,5)		- n. b.
Monat 18	287	28 (9,8)	146	18 (12,3)		
<i>Fiebriges Gefühl</i>						
Screening	341	102 (29,9)	170	48 (28,2)		- n. b.
Monat 18	287	2 (0,7)	146	2 (1,4)		
<i>Hämoptyse</i>						
Screening	341	93 (27,3)	170	44 (25,9)		- n. b.
Monat 18	287	1 (0,3)	146	0		
<i>Appetitverlust</i>						
Screening	341	111 (32,6)	170	64 (37,6)		- n. b.
Monat 18	287	6 (2,1)	146	3 (2,1)		
<i>Nächtliches Schwitzen</i>						
Screening	341	134 (39,3)	170	63 (37,1)		- n. b.
Monat 18	287	6 (2,1)	146	0		
<b>Sicherheit</b>						
Schwere TEAE	341	81 (23,8)	170	37 (21,8)	1,09 [0,78; 1,54]; 0,6155	↔
Schwerwiegende TEAE	341	89 (26,1)	170	47 (27,6)	0,94 [0,70; 1,28]; 0,7095	↔
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	341	8 (2,3)	170	3 (1,8)	1,33 [0,36; 4,95]; 0,6699	↔

1) ITT- bzw. Safety-Population.

2) Anzahl der Personen in der Auswertung.

3) P-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Test. Keine Angaben zu Stratifizierungsvariablen.

4) Die Prozentangaben zum Anteil der Personen mit einem Symptom beziehen sich auf Personen mit verfügbaren Werten.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht beurteilbar; RR: Relatives Risiko; OBR: Optimized Background Treatment Regimen; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### AWG B: Kinder und Jugendliche mit MDR-TB

Die Nutzenbewertung für AWG B stützt sich auf Studie 233, eine offene, unkontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Delamanid bei Kindern und Jugendlichen mit MDR-TB. Die Studie ist abgeschlossen und es liegt die finale Analyse vor. In der Studie wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 0 Monaten bis 17 Jahren in 4 Alterskohorten untersucht. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist Altersgruppe 3 (3–5 Jahre; N = 12) relevant. Aufgrund der fehlenden Kontrolle sind die Daten mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden und die Aussagekraft der Ergebnisse ist entsprechend eingeschränkt.

*Tabelle 34: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie 233, Altersgruppe 3–5 Jahre*

<b>Studie 233, Altersgruppe 3–5 Jahre Darstellung der Ergebnisse</b>	<b>Delamanid plus OBR N = 12</b>	
<b>Mortalität</b>	<i>N<sup>1)</sup></i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
Todesfälle	12	1 (8)
<b>Sicherheit</b>	<i>N<sup>1)</sup></i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
Schwere UE <sup>2)</sup>	12	1 (8)
SUE <sup>2)</sup>	12	2 (17)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>3)</sup>	12	0

<sup>1)</sup> Sicherheitspopulation: Alle Patientinnen und Patienten, die eine Dosis der Studienmedikation der Studie 233 erhalten haben, unabhängig von jeglichen Protokollabweichungen und -verletzungen.

<sup>2)</sup> UE, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament begannen oder wenn das UE bereits zu Baseline bestand und schwerwiegend war, mit dem Studienmedikament im Zusammenhang stand oder zum Tod bzw. Abbruch, Unterbrechung oder Reduktion der Studienmedikation führte. Es wurden Personen nur für das schwerwiegendste von mehreren eines bestimmten nach MedDRA bestimmten UE gezählt.

<sup>3)</sup> Es ist unklar, ob der Abbruch der Studienmedikation sich lediglich auf Delamanid oder auch auf OBR bezieht.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OBR: Optimized Background Treatment Regimen; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## Referenzen

1. **European Medicines Agency (EMA).** Delyba (Delamanid): 50 mg Filmtabletten / 25 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Product information) [online]. 12.11.2021. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 26.01.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/delyba-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/delyba-epar-product-information_de.pdf).
2. **European Medicines Agency (EMA).** Delyba (Delamanid): European public assessment report - Variation EMEA/H/C/002552/II/0040 [online]. 17.09.2020. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 20.01.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/delyba-h-c-2552-ii-0040-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/delyba-h-c-2552-ii-0040-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
3. **European Medicines Agency (EMA).** Delyba (Delamanid): European public assessment report - Variation EMEA/H/C/002552/X/0046/G [online]. 22.07.2021. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 20.01.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/delyba-h-c-002552-x-0046-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/delyba-h-c-002552-x-0046-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
4. **European Medicines Agency (EMA).** Delyba (Delamanid): European public assessment report EMEA/H/C/002552 [online]. 05.12.2013. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 20.01.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/delyba-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/delyba-epar-public-assessment-report_en.pdf).
5. **Otsuka Novel Products.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Delamanid (Delyba) Modul 4 A; Teil einer Kombinationsbehandlung bei Erwachsenen mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 03.11.2021.
6. **Otsuka Novel Products.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Delamanid (Delyba) Modul 4 B; Teil einer Kombinationsbehandlung bei Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern mit einem Körpergewicht von mindestens 10 kg mit pulmonaler multiresistenter Tuberkulose: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 03.11.2021.
7. **Otsuka Pharmaceutical.** Phase 2, open-label, multiple-dose trial to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and efficacy of delamanid (OPC-67683) in pediatric multidrug-resistant tuberculosis patients on therapy with an optimized background regimen of antituberculosis drugs over a 6-month treatment period (242-12-233): clinical study report [unveröffentlicht]. 2020.
8. **Otsuka Pharmaceutical.** A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the safety and efficacy of delamanid (OPC-67683) administered orally as 200 mg total daily dose for six months in patients with pulmonary sputum culture-positive, multidrug-resistant tuberculosis (242-09-213): clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
9. **Robert Koch-Institut (RKI).** Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2020 [online]. Berlin (GER): RKI; 2021. [Zugriff: 26.01.2022]. URL: <https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2020.pdf?blob=publicationFile>.

10. **World Health Organization (WHO).** Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (updated December 2014 and January 2020) [online]. Geneva (SUI): WHO; 2020. [Zugriff: 26.01.2022]. URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf?sequence=1).
11. **World Health Organization (WHO).** Global tuberculosis control: WHO report 2011 [online]. Geneva (SUI): WHO; 2011. [Zugriff: 26.01.2022]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44728/9789241564380\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44728/9789241564380_eng.pdf?sequence=1).
12. **World Health Organization (WHO).** Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, 2011 update [online]. Geneva (SUI): WHO; 2011. [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/53095/retrieve>.
13. **World Health Organization (WHO).** Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008 [online]. Geneva (SUI): WHO; 2008. [Zugriff: 26.01.2022]. URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43965/9789241547581\\_eng.pdf;jsessionid=CC84F407BA4A0EDF3D123DC50151B8F6?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43965/9789241547581_eng.pdf;jsessionid=CC84F407BA4A0EDF3D123DC50151B8F6?sequence=1).